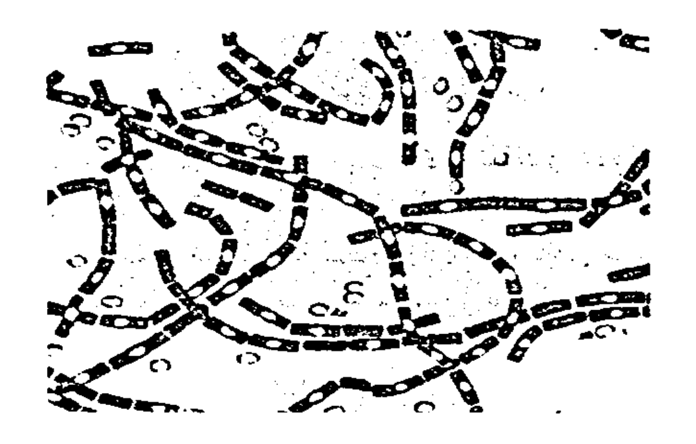
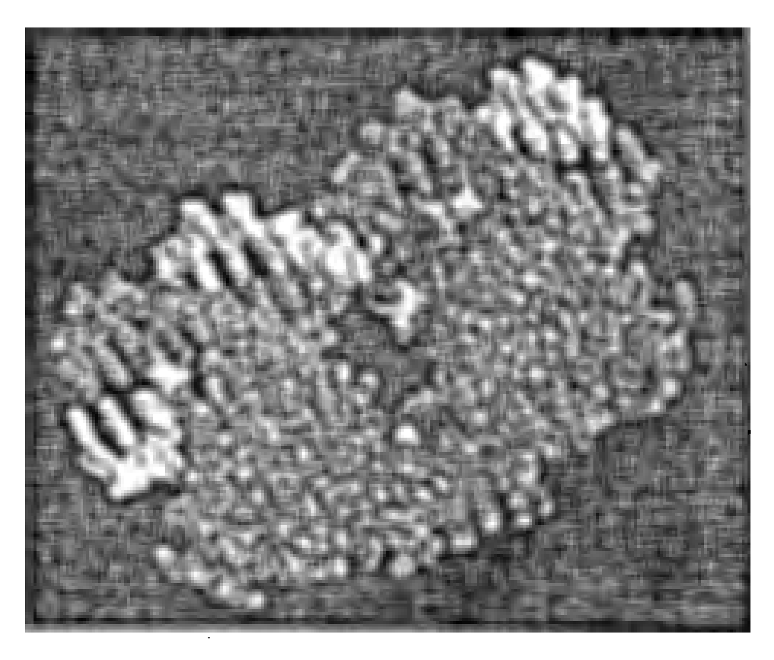
الأسلحة البيولوجية ووسائل مقاومتها

الأستاذ الدكتور . خليفه عبد المقصود زايد
أستاذ الوراثة
كلية الزراعة - جامعة المنصورة

دار الكتاب الجامعي
UNIVERSITY BOOK HOUSE
حيث يبدأ التعليم من هنا







الأسلحة البيولوجية
ووسائل مقاومتها

الطبعة الأولى

1435هـ - 2014م



دار الكتاب الجامعي
عضو جمعية الناشرين الإماراتيين
عضو اتحاد الناشرين العرب
عضو المجلس العربي للموهوبين والمتفوقين
العين- الإمارات العربية المتحدة
ص .ب . ١٦٩٨٣ - فاكس -٧٥٤٢١٠٢
هاتف: ٧٥٥٤٨٤٥ - ٧٥٥٦٩١١ (٣) (٩٧١)
هاتف - بيروت : ٢٤ ٢١ ٣١ (٣) (٩٦١)
bookhous@emirates.net.ae
www.bookhous.com
tbourji@yahoo.com

الأسلحة البيولوجية ووسائل مقاومتها

الأستاذ الدكتور/ خليفة عبد المقصود زايد
أستاذ الوراثة
كلية الزراعة - جامعة المنصورة - مصر



حيث يبدأ التعليم من هنا
Where Education Initiates ...

2014



المحتويات

مُقدِّمة

تواجه دول العالم الآن إنجازات التكنولوجيا الحيوية في مجال صناعة الدواء وإنتاج العقاقير والفاكسينات لمواجهة وسائل الإجرام البيولوجى ، فلقد تزايدت معدلات الحوادث وأيضا الجرائم التي أصبت تشكل قلقا متزايدا للمجتمعات البشرية كافة، وإزاء القلق المتزايد من زيادة تعداد السكان وكثرة وتنوع الجرائم تعالت الأصوات الدولية لمواجهة كشف تنوع الجرائم التي أصبحت مرتبطة بزيادة تعداد السكان والتنافس على وسائل الحياة المختلفة . فلكل جريمة وسائلها وأهدافها وأسبابها ونتائجها الواضحة على الأفراد والمجتمعات ، وجرائم السلوكيات البشرية الشاذة هي إحدى هذه الجرائم بل أخطرها في عصر إمتد فيه هذا الخطر لينال من أمن مختلف الدول والمجتمعات . وقد تم إعداد هذا الكتاب ليتناول الأسلحة البيولوجية التي تؤثر على أمن وحياة السكان والمجتمعات . فالأمن هو جزء رئيسي من مكونات الحياة ولا حياة بدون الأمن . فلقد عرفت البشرية السلوكيات البشرية الشاذة منذ فجر التاريخ كسلوك شاذ منحرف وخارج عن المألوف يشكل تهديدا لأمن الفرد والمجتمع ، ولكن الملاحظ على هذا السلوك هو إختلاف دوافعه تبعا لأهدافه، وكذلك تتطور وسائله مع تطور مظاهر العصر ومعطياته، ولم يجد هذا السلوك الشاذ مؤيدا غير فاعليه فالمواطن عندما يكون مطمئنا على نفسه وعرضه وماله وغذاؤه فإن هذا هو الأمن الحقيقي ، لأن شعور الإنسان بعدم الإطمئنان وبعدم الآمان هو في الحقيقة هدم لصفاء الحياة . فعدم الشعور بالأمن يجعل الإنسان يفقد بكل بساطة معنى الحياة ومشاعر السعادة والإستقرار، لذا يكون الأنسان هو محور وأساس الجهد الأمنى، حيث أن ظاهرة الفكر القائم على العنف يشكل خطرا حقيقيا يهدد إحساس الإنسان بالأمن ويسلب منه الحياة الكريمة الآمنة المستقرة . فلقد أصبحت أسلحة الإخلال بالأمن في متناول الناس سواء النارية منها أو الهوائية أو البيولوجية ، وإتسم بعض الأفراد بقلة الوعى البيئي وعدم إدراك معنى التدهور البيئي وما يترتب عليه من نتائج سلبية لا يدركون أنهم يتلاعبون بمقدرات الأجيال القادمة، لذلك كان لابد من الإهتمام بمستقبل البيئة

والحياة الفطرية الآمنة لأنه من الصعوبة إصلاح التدهور البيئي وإعادة الحياة الفطرية المنقرضة .

وقد لاحظ العلماء البريطانيون أنه توجد علاقة بين التغذية والجريمة ، حيث توصل الباحثون البريطانيون إلى أن إضافة الفيتامينات والعناصر الغذائية الحيوية الأخرى إلى أغذية الشباب وتشجيعهم على تناول الأغذية الجيدة من الفواكه والخضراوات الطازجة قد يساعد على تقليل معدلات الجريمة في المجتمعات . فقد إكتشف العلماء في جامعة سري البريطانية أن تحسين أنواع الأغذية التي يتناولها المذنبون والسجناء والشباب يقلل من معدلات الجريمة بحوالي ٢٥٪ . وإستندت هذه الدراسة التي تعتبر الأولي من نوعها من حيث الكشف عن وجود علاقة علمية بين الغذاء الصحي والجريمة، إلى متابعة ٣٢٠ شابا من السجناء والمذنبين في معهد الجرائم في آيلسبيري، حيث تلقي نصفهم أقراصا تحتوى على فيتامينات ومعادن والأحماض الدهنية الضرورية، بينما تلقي الباقون أقراصا عادية لا تحتوى على عناصر مفيدة، وتم تسجيل عدد ونوع الجرائم التي إرتكبها السجناء في الأشهر التسعة التي سبقت تناولهم للأقراص ، وفي فترة التجربة التي دامت تسعة أشهر أيضا، لاحظ العلماء أن أفراد المجموعة التي تعاطت المكملات الغذائية إرتكبت جرائم أقل بحوالي ٥٢٪ مقارنة بمن تعاطوا أقراصا عادية، ولوحظ أكبر إنخفاض في نسبة الجرائم الخطرة ، ومنها العنف ، التي قلت بنحو ٤٠٪ ، بينما لم يلاحظ أي إنخفاض عند من تعاطوا أقراصا غير مفيدة . وأفادت الدراسة التي نشرتها المجلة البريطانية للطب النفسي ، أن تحسين الغذاء قد يمثل طريقة فعالة وإنسانية وغير مكلفة لتقليل معدلات الجريمة في المجتمعات ، وتقليل أعداد السجناء أيضا ، وبذلك يمكن القول أن الإستفادة من إنجازات التكنولوجيا الحيوية في مجال الغذاء سوف تكون بالغة الأهمية ليس لمصلحة السجناء أو لمن يعملون داخل السجون فقط بل ولمصلحة المجتمع بأكمله . ومن الملاحظ أن السلوكيات العدوانية وغير الإجتماعية تنجم عن أسباب متعددة منها إرتباطها بالتركيب الكروموسومي أحيانا ، وأحيانا أخرى ترتبط بسوء التغذية ونقص العناصر المغذية للجسم ، وبذلك يمكن القول بأن الغذاء الجيد يساهم في مكافحة الجريمة .

وحيث أن هذا الكتاب سيتناول في أحد أبوابه الأسلحة البيولوجية التي تستخدم

في الحرب البيولوجية المعروفة بالإنجليزية Biological Warfare والمقصود بها هو الاستخدام المتعمد للجراثيم أو الفيروسات أو غيرها من الكائنات الحية الدقيقة وسمومها، مما يؤدي إلى نشر الأوبئة بين البشر والحيوانات والنباتات، ويطلق البعض على هذا النوع من الحروب اسم الحرب البكتيرية أو الحرب الجرثومية ، غير أن تعبير الحرب البيولوجية أكثر دقة لشموليته .

إذن الأسلحة البيولوجية، مهما كان بدائية، فإنها تمثل تهديدا لايستهان به للأمن العالمى . فكمية ضئيلة نسبيا من المادة يمكنها إيذاء أعداد كبيرة من الأفراد . علاوة على ذلك ، وكما أتضح من هجمات الجمرة الخبيثة في الولايات المتحدة عام ٢٠٠١، يمكن للأسلحة البيولوجية أن تحدث ذعرا هائلا وخللا اقتصاديا حتى لو أدت إلى إصابات قليلة نسبيا . وخطورة الأسلحة البيولوجية تنبع من البرامج الخفية التي تجريها الجهات العاملة في هذا المجال . وهناك اهتمام دولى متزايد بشأن حيازة أو تطوير أو استخدام المجرمين لمواد بيولوجية في أغراض عدائية . تمثل الأمراض المعدية الناتجة عن الأسلحة البيولوجية تهديدا خاصا نظرا لسرعة انتشارها من شخص لآخر بدرجة تفوق ما يحدثه الهجوم في نقطة محددة . فالعواقب الكارثية لهجوم شامل بالأسلحة البيولوجية تعنى أن الوقاية هي الوسيلة الوحيدة الصالحة للحماية .

وحيث أن الاستخدام المتعمد للعوامل البيولوجية في الحروب قديم جدا، إذ أن كثيرا ما لجأ المحاربون القدماء إلى تسميم مياه الشرب والنبيذ والمأكولات، وإلقاء جثث المصابين المصابة بالأوبئة في معسكرات أعدائهم . ولقد استمر اللجوء إلى هذه العوامل حتى القرن العشرين ، حيث استخدمتها بعض الدول في جنوب شرقي آسيا لتدمير المحاصيل والغابات التي توفر ملجأ للقوات المعادية . والعوامل البيولوجية التي تستخدم في هذا الإطار هي كالتالي : الكائنات الدقيقة مثل البكتيريا والفيروسات والفطريات وغيرها ، السموم الجرثومية الحيوانية والنباتية ، ناقلات العدوى (مثل القمل،البراغيث،الفئران) ، الحشرات والنباتات المؤذية . هناك ثلاث طرق أساسية لنقل العدوى بالعوامل البيولوجية وهي العدوى من خلال الجلد ، والعدوى بواسطة المأكولات والمشروبات الملوثة، والعدوى بواسطة الهواء. وتعتبر الطريقة الأخيرة أكثر الطرق فاعلية . ويمكن أيضا استخدام الطائرات والسفن والقنابل والمدافع والصواريخ

كوسائط لنشر هذه العوامل . ويشكل الدفاع ضد الحرب البيولوجية صعوبة كبيرة . ويعتبر التطعيم من أبرز الحلول لمواجهة هذه المشكلة، كما تؤمن الملابس والأقنعة الواقية إجراءا دفاعيا جيدا . ويضاف إل ذلك مجموعة من الإجراءت الوقائية مثل حفظ الماء والأطعمة ، ورفع مستوى الإجراءت الصحية والنظافة ، والحجر الصحي للمناطق المعرضة، وتطهير الأشخاص والتجهيزات والمناطق الملوثة .

ينتج عن الحرب البيولوجية صعوبات بالغة ليس فقط على صعيد الدفاع فحسب ، بل وعلى صعيد الهجوم كذلك ، إذ أن من الصعب ضبطها وتحديد مناطق تأثيرها عند اللجوء إليها . ولذا فإنها تعتبر أكثر خطورة من الأسلحة الكيماوية . وكلاهما تعد من ضمن أسلحة الدمار الشامل .ولقد كانت هذه الحقيقة وراء الجهود التي بذلت طيلة القرن العشرين للحد من إمكانية استخدامها وتطوير الأسلحة الخاصة بها . ولقد وقعت الدول الكبرى في عام ١٩٢٥ "اتفاقية جنيف" التي تمنع اللجوء إلى الأسلحة البكتريولوجية في الحروب . وذلك بالإضافة إلى منع الغازات السامة وغيرها . ولقد أقرت ٢٩ دولة هذه الاتفاقية . كما اتخذت الجمعية العمومية للأمم المتحدة قرارا في ديسمبر ١٩٦٦ ، يقضي بضرورة الالتزام بالبروتوكول المذكور، وبذلت بريطانيا خلال الستينات جهودا باتجاه نزع السلاح البيولوجي، ولاقت تلك الجهود دعما واسعا ، لا سيما من الاتحاد السوفييتي .ومن جهة ثانية ، قام الرئيس الأمريكي السابق ريتشارد نيكسون في عام ١٩٦٩ بإعلان استنكار الولايات المتحدة لاستخدام الأسلحة البيولوجية، وأمر بتدمير مخزون بلاده منها . ومما لا شك فيه أنه من الصعب ضبط انتشار الأسلحة البيولوجية نظرا لسهولة تطوريها خاصة مع التقدم الذي حدث مؤخرا في تقنيات الهندسة الوراثية، الأمر الذي يفاقم الصعوبات التي تواجه الجهود المبذولة لنزعها على الصعيد الدولي، كما يزيد من احتمالات استخدامها في نزاع قد يكون "محليا".

لذلك أصبحت الأسلحة البيولوجية في القرن العشرين أكثر تعقيدا نتيجة للبحث والتطوير المكثف الناتج عن تطور التقنيات البيولوجية في التعامل مع الكائنات الحية وبالأخص تقنيات الهندسة الوراثية . فإنتشرت أمراض وسموم عديدة كأسلحة، منها الطاعون والجمرة الخبيثة والريسين وسم الغذاء والجدرى . ويمكن إنتاج الأسلحة البيولوجية الحديثة على شكل سائل أو بودرة لتقدم بطرق مختلفة مثل رشها من طائرة

أو في قذائف المدفعية . والطريق المعتاد للإصابة بالعدوى هو استنشاق الجزيئات التي يحملها الهواء ، وان كانت هناك طرق أخرى مثل تناولها عن طريق الفم عند تسمم الغذاء والمياه . يتناول هذا الكتاب الأسلحة البيولوجية الفيروسية والبكتيرية والتطور الذى طرأ عليها وعلى الفاكسينات التي تستخدم في مواجهتها بفعل التطور الحادث في مجال الهندسة الوراثية ، عسكرة الهندسة الوراثية للأسلحة البيولوجية ، أعلى عشرة أسلحة بيولوجية في الخطورة . أنفلونزا الطيور وتاريخها وتطور الفيروس وكيفية مواجهته بتعزيز الأمن الحيوي ، الإدارة الإكلينيكية للمرض . جهاز المناعة في الإنسان وكيف يتعامل مع الغزاة البيولوجيين ، وكيف يقوم ببناء الأسلحة البيولوجية المضادة (الأجسام المضادة) ، أمراض المناعة الذاتية ، علاقة جهاز المناعة بنقل الأعضاء . النباتات المخدرة كداء وكدواء ، الحرب على المخدرات ، استخدام الأسلحة البيولوجية (الفطريات) في الحرب على المخدرات (المقاومة الحيوية) . علاقة الأمراض الفيروسية بالوراثة . ثم في النهاية تكنولوجيا إنتاج البذور العقيمة وراثيا لمنع زراعتها في الأجيال التالية لإجبار المزارعين على شراء بذور جديدة كل عام لتحقيق أرباح إقتصادية لشركات إنتاج البذور ، وعلاقة هذه التكنولوجيا بالأمان الحيوي والتلوث الوراثي ، المخاطر الوراثية المتوقعة من تطبيق هذه التكنولوجيا على البيئة بوجه عام . من أجل التوضيح والتيسير على القاريء فقد تم في هذا الكتاب إستعمال العديد من الصور التوضيحية والأشكال المختلفة والمادة العلمية والتي تعود حقوقها العلمية جميعا إلى مصادرها ومراجعها ومواقعها العلمية كافة .



الباب الأول

الأسلحة البيولوجية وطرق مقاومتها



الباب الأول

الأسلحة البيولوجية وطرق مقاومتها

مقدمة :

الأسلحة البيولوجية هي عبارة الأسلحة التي تعتمد على التدمير الجماعي معتمدة على استخدام الفيروسات أو الفطريات أو البكتيريا أو السموم الناتجة عن تلك الكائنات وتأتى خطورة هذه الجرائم البيولوجية من عدة دول . تعتمد الطريقة البسيطة لتلك الأسلحة على استخدام طريقة الرش التي تجرى على نطاق تجارى في مجال الزراعة بواسطة طائرات صغيرة أو بواسطة الرشاش الزراعي لخلق مصدر خطى متشتت يعلو الرياح في مركز التجمعات البشرية الكبيرة . يعتبر Anthrax من الأسلحة البيولوجية القوية، ولذا فإن إطلاق سلالة Anthrax هوائيا لمسافة ١٠٠ كيلو متر سوف يتسبب في مئات الكوارث . الجدول التالي (جدول رقم ١) يوضح معدل الموت المحتمل من وسائل الإجرام البيولوجي والمعتمدة على الرش بالطائرات لمسافة ٥٠ كيلو متر من المادة التي تعلو الرياح بمسافة ٢ كيلو متر . ومنه يتضح أن أعلى معدل موت وأعلى معدل من حالات العجز كان ناتجا عن استخدام Anthrax. بينما يوضح جدول (٢) أعلى عشرة أمراض قاتلة على مستوى العالم ومعدلات الموت الناتجة عنها بالمليون في عام ١٩٩٨.

جدول رقم ١. معدلات الموت المحتملة الناتجة عن الأسلحة البيولوجية المختلفة معتمدة على استخدام الرش بالطائرات لخمسين كيلو جرام من كل مادة على مسافة ٢ كيلو خط طولي بالنسبة لعشيرة من ٥٠٠,٠٠٠ مواطن .

Agent	Downward reach (km)	Dead	Incapacitated
Anthrax	>20	95,000	125,000
Tularemia	>20	30,000	125,000
Q fever	>20	150	125,000
Brucellosis	10	500	100,000
Typhus	5	19,000	85,000

*Modified from World Health Organization. Health Aspects of Chemical and Biological Weapons, 1970.

جدول رقم ٢. أعلى عشرة أمراض قاتلة على مستوى العالم ومعدلات الموت الناتجة عنها بالمليون في عام ١٩٩٨.

المرض	عدد حالات الموت بالمليون في عام ١٩٩٨	Comments الملاحظات
العدوي التنفسية	٣,٥	غالبا الأطفال
الإيدز	٢,٣	–
عدوى الإسهال (بكتيريا، فيروسات)	٢٠٢	غالبا الأطفال
السل	١,٥	إذا تداخل ميكروب السل مع فيروس الإيدز يسببان الموت
الحصبة	٠,٩	–
إصابة الأطفال حديثي الولادة بالتيتانوس	٠,٤	بكتيريا من التربة الملوثة تلوث الأغذية النباتية التي تقطع من على سطح الأرض
الكحة	٠,٣٥	–
مرض الزهري	٠,١٦	–
الإلتهاب السحائى	٠,١٤	–

الخطوات الأساسية في عملية تكوين سلاح إجرام بيولوجي سائل :

١- الحصول على عينة من الميكروبات المستخدمة في الإجرام البيولوجي .

٢- زراعة الميكروبات حتى الحصول على نمو كاف منها .

٣- تركيز البيئة للحصول على سلاح بيولوجي قوى وبكمية كافية .

٤- وضع بعض الإضافات التي تحافظ على ثبات الميكروب .

بالنسبة للسلاح البيولوجي الجاف ، يتم تجفيف البيئة السائلة وتحويلها إلى جزيئات ميكروسكوبية دقيقة . الأسلحة البيولوجية السامة يتم أولا استخلاصها من مصدرها سواء كانت مزارع بكتيرية سائلة أو من النبات أو الحيوان ، ثم يتم تركيزها بعد ذلك. تعتبر الأسلحة البيولوجية رخيصة نسبيا وسهلة الاستخدام .

تنتشر الأسلحة البيولوجية بثلاث طرق:

١- تلوث إمدادات الأطعمة والمياه التي سيتم تناولها بواسطة الضحايا .

٢- نشر ناقلات مصابة مثل الباعوض والبراغيث والتي ستتغذى على الضحاي .

٣- خلق سحاب من الضباب والذي سيتم إستنشاقه بواسطة الضحايا (وإذا كان الهدف هو النبات فإن الضباب يتم تنظيمه وإستقراره على النبات لإحداث العدوى للنبات).

يعتبر تلوث إمدادات الأطعمة من أكثر الطرق المستخدمة في الجرائم البيولوجية مقارنة بالهجوم العسكري ، بالرغم من صعوبة تلويث كميات كافية من الأطعمة للحصول على مكاسب عسكرية كبيرة . يمكن نشر الأسلحة البيولوجية بعدة طرق كل منها تعتمد على إحداث انفجار لقنبلة أو أسطوانة أو لصاروخ ، أو بواسطة الرش من خلال فتحة توجد في التنك . المواد البيولوجية التي تبقي مدد طويلة في البيئة تم تنظيمها مؤخرا كي تعمل على إحداث تلوث للأرض والمباني والمياه ومصادر الأطعمة...... إلخ . بالرغم من المحاولات السابقة للعمل في هذا الإطار فإن الاتجاهات الحديثة تركز على :

١- استخدام البيولوجيا الجزيئية والهندسة الوراثية في تطوير سلالات مقاومة للمضادات الحيوية وإنتاج سلالات تعمل على وقف جهاز المناعة في الجسم وخلق سلالات مهندسة وراثيا تحمل صفات سلالتين أو أكثر من الفيروس .

٢- إحداث تحول وراثي للسلالات الميكروبية الغير ممرضة إلى سلالات ممرضة .

٣- إختبار كل الإمكانات المكنة التي من شأنها زيادة سعة التعبئة للتحقق من سرعة انتشار الجرائم البيولوجية .

برنامج الأسلحة البيولوجية السوفيتي :

تأسس برنامج الأسلحة البيولوجية في الإتحاد السوفيتي بنهاية عام ١٩٢٠. أجريت الأبحاث قبل الحرب العالمية الثانية على مدى واسع من الأسلحة البيولوجية. مع بداية الحرب العالمية الثانية كان الإتحاد السوفيتي قادرا على تصنيع الأسلحة البيولوجية باستخدام المواد التالية : tularemia, epidemic typhus, and Q fever، وتم العمل أيضا باستخدام تكنيكات لإنتاج أسلحة بيولوجية شملت كل من smallpox, plague, and anthrax.، ونتج عن الحرب العالمية الثانية تقدم كبير في برنامج الأسلحة البيولوجية السوفيتي .

- أولهما : كثرة مكاسب الإتحاد السوفيتي من تكنيكات الصناعة الألمانية في تصنيع مفاعلات بيولوجية على مدى واسع مع توفير إمكانيات صناعية أخرى .
- ثانيهما : حصول الإتحاد السوفيتي على معلومات عن برنامج الأسلحة البيولوجية اليابانية . وقد أدت هذه المعلومات إلى تشجيع وتطوير برنامج الأسلحة البيولوجية السوفيتي .

• بعد الحرب العالمية الثانية كان برنامج الأسلحة البيولوجية السوفيتي يختلف عنه قبل الحرب والذي كان يشمل tularemia, epidemic typhus, and Q fever،, ثم أصبح بعد الحرب العالمية يشمل كل من :

smallpox , plague , anthrax , Glanders , brucellosis , Marburg infection.

• تطورت التكنيكات والوسائل لإحداث كفاءة أكثر في زراعة وتركيز الوسائل الميكروبية المختلفة المستخدمة في حرب الإجرام البيولوجي .

أساسيات الأسلحة البيولوجية

١- معظم الكائنات الدقيقة التي تسبب أمراض أو المنتجة للسموم ربما تستخدم كوسائل في الحروب البيولوجية وهذه تتضمن الفيروسات ، البكتيريا ، الفطريات ، السموم والجراثيم .

٢- السموم البيولوجية السامة تتضمن تلك المنتجة بواسطة البكتيريا والتي تسمى endotoxins أو تلك المنتجة بواسطة الفطريات والتي تسمى بالـ Mycotoxins .

لقد تم تطوير واستخدام معظم وسائل الحروب البيولوجية التي يشار إليها في المراجع على أنها وسائل الحروب البيولوجية والتي تشكل أمراض صحية خطيرة ومنها يتضح أن أعلى معدل للموت كان ناتج عن Anthrax.

الوضع التقسيمى للأسلحة البيولوجية

أولا الفئة أ Category A Diseases/Agents

مواصفات الفئة أ :

تتضمن هذه الفئة الكائنات عالية الإصابة التي تشكل خطر كبير على الأمن القومي (جدول ٣) للأسباب التالية :

١- يمكن أن تنتشر بسهولة وتنتقل من شخص إلى شخص .
٢- تسبب معدلات موت عالية ولها إمكانية التأثير على الصحة العامة الرئيسية .
٣- ربما تسبب رعب عام وعرقلة اجتماعية .
٤- تتطلب رد فعل خاص بالنسبة للاستعدادات الصحية العامة .

ثانيا الفئة ب Category B Diseases

تأتي الفئة ب في المرتبة الثانية من حيث قدرتها على إحداث الإصابة للأسباب التالية (جدول ٤) :

١- يسهل السيطرة عليها .

٢- تؤدى إلى معدلات إصابة معتدلة ومعدلات وفيات منخفضة ويلزمها تعزيزات خاصة في التشخيص وحسن مراقبة المرضي .

جدول رقم ٣ . الأسلحة البيولوجية من الفئة (أ) التي تشكل خطرا كبيرا على الأمن القومي والميكروب أو المادة السامة المستخدمة مع كل سلاح منها .

اسم السلاح البيولوجي	الميكروب أو المادة السامة المسببة للعدوى
Anthrax	Bacillus anthracis
Botulism	Clostridium botulinum toxin
Plague	Yersinia pestis
Smallpox	Smallpox Vaccine ويعالج بـ variola major
Tularemia	Francisella tularensis
Viral Hemorrhagic Fevers	Viral Hemorrhagic Fevers (filoviruses [e.g., Ebola, Marburg] and arenaviruses [e.g., Lassa, Machupo]

جدول رقم ٤. الأسلحة البيولوجية من الفئة (ب) التي تشكل خطرا على الأمن القومي والميكروب أو المادة السامة المستخدمة مع كل سلاح منها .

اسم السلاح البيولوجي	الميكروب أو المادة السامة المسببة للعدوى
Brucellosis	Brucella species
Food Safety Threats	Salmonella species, Escherichia coli O157:H7, Shigella
Glanders	Burkholderia mallei
Melioidosis	Burkholderia pseudomallei
Psittacosis	Chlamydia psittac
Q Fever	Coxiella burnetii
Ricin and Abrin Poisoning	
Staph Enterotoxin B	
Trichothecene Mycotoxins	
Typhus fever	Rickettsia prowazekii
Viral encephalitis	Alphaviruses
Water safety threats	Vibrio cholerae, Cryptosporidium parvum

ثالثا الفئة ج Category C Diseases

تأتي الفئة (ج) في المرتبة الثالثة من حيث قدرتها على إحداث الإصابة ولذا فهي معرضة لهندستها وراثيا في المستقبل لزيادة قدرتها المرضية للأسباب التالية : إتاحتها بسهولة ، يسهل إنتاجها والسيطرة عليها ، إمكانية قدرتها المرضية ومعدلات الموت العالية وتأثيرها الرئيسي على الصحة . وهي مثل Hantavirus ، Nipah Virus .

وسائل الإجرام البيولوجي الفيروسية

١- مرض الجدري Smallpox (Variola virus):

يعتقد أن مرض الجدري نشأ بالقرب من مصر والشرق الأدنى منذ ما بين ٥٠٠٠ إلي ١٠,٠٠٠ سنة، ومن تلك المناطق انتشر الفيروس المسبب للمرض إلى آسيا وأوربا وشمال أفريقيا . يعتقد أن مرض الجدري وصل إلى نصف الكرة الأرضية الغربية من قبل المستكشفين الأوربيين والبعثات العسكرية . ويقدر أنه تسبب في موت ملايين من البشر وساهم في سقوط إمبراطوريات أزلية . بحلول القرن السابع عشر كان مرض الجدري مستوطن في كافة أنحاء العالم ، بحلول عام ١٩٠٠ كان المرض الأكثر اعتدالا بدأ في الانتشار في شمال ووسط أمريكا والمملكة المتحدة . نشر Edward Jenner في عام ١٧٩٦ نتائجه البارزة بأن التطعيم بالـ cowpox سوف يقي من العدوى بالـ smallpox . بينما انتشر مفهوم التطعيم بسرعة في كافة أنحاء العالم إلا أن برنامج استئصال الجدري المكثف لعام ١٩٦٧ حدث فيه تقدم كبير في السيطرة على المرض على نطاق واسع . حدثت حملات تطعيم جماعية هائلة حول العالم ضد مرض الجدري وتم دمجها مع أنظمة المراقبة المتطورة لاكتشاف حالات تفشي المرض . الحالة الطبيعية التي حدثت أخيرا من الجدري في عام ١٩٧٧ ، وبعد ظهورها بعام تعرض مختبر في إنجلترا لمرض الجدري ، وبحلول مايو من عام ١٩٨٠ أعلنت منظمة الصحة العالمية استئصال مرض الجدري .

مرض الجدري في التاريخ الإنساني

قفز سلف فيروس variola virus من أنواع من القوارض إلى آلاف الصيادين الأفارقة منذ سنوات ، خلال الألفيات السابقة تخصص فيروس القوارض في إصابة البشر، وبعد ذلك إنتشر عبر إفريقيا وما بعدها وأصبح يهدد الكرة الأرضية بالكامل . وفي القرون السابع والثامن بعد الميلاد حملت الجيوش العربية الجدري إلى خارج أفريقيا متجها إلى جنوب غرب أوربا في القرون الحادي عشر والثالث عشر ، وقد ساهمت الحملات الصليبية والتجارة على طول الطريق الحريري إلى الصين في الإنتشار الواسع لمرض الجدري عبر Eurasia وما بعدها . الجدول التالي (جدول ٥) يوضح تاريخ مرض الجدري .

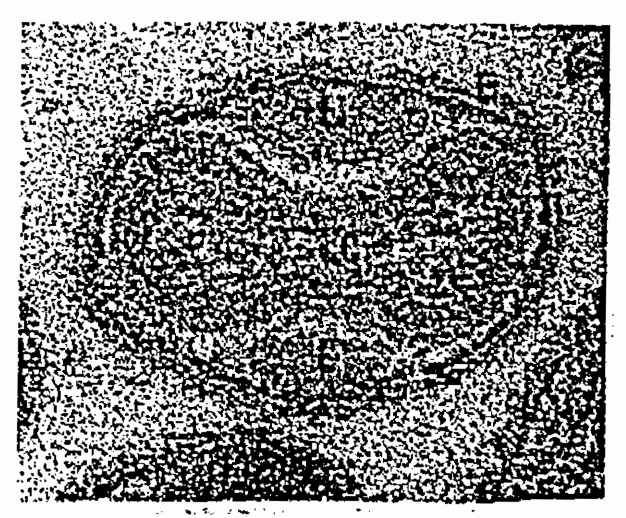
جدول رقم ٥ . تاريخ مرض الجدري عبر السنوات المختلفة .

العام	انتشار مرض الجدري
١٠٠٠ قبل الميلاد	زوال اللقاح المبكر لمرض الجدري في الهند
٤٣٠ قبل الميلاد	وصف طاعون أثينا بواسطة Thucydides في تاريخ حرب Peloponnesian War والذي يعتقد بأن سببه فيروس variola
٧٠٠ — ٨٠٠ بعد الميلاد	حملت الجيوش العربية مرض الجدري المصابة به إلى جنوب غرب أوربا
١٠٩٥	أعطى البابا Urban الثاني خطاب بدفع أول الحملات الصليبية
القرن الثالث عشر	بدأت التجارة الأوربية مع الصين عن طريق الخط الحريري Silk Road
١٥١٩	وصل Hernando Cortes وقواته إلى العاصمة Aztec capital, Tenochtitlan
١٧١٧	أجرت في إنجلترا السيدة Mary Wortley تجاربها على السجناء
١٧١٩ — ١٧٤٦	عانت لندن من خمس أوبئة رئيسية للجدري
١٧٩٦	أعد Jenner أول تطعيم لمرض الجدري
في نهاية القرن الثامن عشر	قتل مرض الجدري ٤٠٠,٠٠٠ أوربي في العام وكان المرض وبائيا فيEurasia بأستراليا وجنوب أفريقيا وجنوب أمريكا ، وعمل التطعيم variolation علي بطيء انتشاره عبر أوربا وأمريكا .

العام	انتشار مرض الجدري
١٨٤٠	أكد البرلمان الإنجليزي على أهمية التطعيم ضد مرض الجدري
١٨٨٠	قدم باستير نظرية الجراثيم المسببة للمرض
١٩٢٨	بدأ برنامج الحرب البيولوجية السوفيتي
١٩٣٩	إكتشف Downey أن الفيروس المستخدم في عمل لقاحات ليس cowpox على المدى الطويل ولكنه عبارة عن لقاح فيروسي جديد new virus, vaccinia .
١٩٤٢	بدأ الجيش الأمريكي بحوثه في الحرب الجرثومية .
١٩٣٩ — ١٩٤٥	الحرب العالمية الثانية وفيها إنتشرت عدوى الجدري عبر الكرة الأرضية .
١٩٤١ — ١٩٤٦	كانت نسبة الدول التي إنتشر فيها مرض الجدري بشكل وبائي من ٦٩ — ٨٧ ٪ .
١٩٤٩	التفشي الأخير لمرض الجدري في الولايات المتحدة الأمريكية
١٩٥٦	إكتشفت المخابرات الأمريكية وجود برنامج أسلحة سوفيتى للأسلحة البيولوجية .
١٩٦٥	تم تجريب بخاخات بجراثيم الجدري الوهمية في مطار واشنطن الدولي
١٩٦٧	تم إطلاق البرنامج المكثف لإستئصال الجدري بواسطة منظمة الصحة العالمية ، وتم الحصول على عينات من السلالة المعدية الرئيسية للفيروس من الهند .
١٩٦٩	أنهى نيكسون برنامج الحرب البيولوجية الأمريكي .
١٩٧٢	بدأت الولايات المتحدة الأمريكية في تنفيذ التطعيم الإلزامي في المدارس طبقا لمعاهدة اتفاقية الأسلحة البيولوجية والسموم .
١٩٧٧	تم تقرير أخر حالة لمرض الجدري في الصومال .
١٩٨٠	أعلنت منظمة الصحة العالمية الإستئصال العالمي لمرض الجدري .
١٩٨٩	إرتد العالم السوفيتي Pasechnik إلى بريطانيا العظمي .

العام	انتشار مرض الجدري
١٩٩٩	تدمير مخزون الجدري الروسي والأمريكي .
٢٠٠١	حدثت هجمات ١١ سبتمبر بالولايات المتحدة .
٢٠٠٢	الموعد النهائي لتدمير مخزون الجدري وزيادة ميزانية الدفاع ضد الجرائم البيولوجية إلى ١,٥ بليون دولار سنويا .

مرض الجدري هو مرض فيروسي يصيب الإنسان فقط وقد تم التخلص منه من العالم في عام ١٩٧٧ . تتمثل الأعراض الأولية للمرض في حمى وإعياء وإرهاق وألم في الرأس . معظم حالات الإصابة بهذا المرض كانت تشفى وبالرغم من ذلك كان يحدث الموت في ٣٠ ٪ من الحالات . يسبب هذا المرض Smallpox (variola) is caused by a poxvirus كما يتضح من الشكل التالي (شكل رقم ١) وينتقل المرض من شخص إلى أخر بواسطة الإتصال بالجلد الذي توجد به الإصابة أو عن طريق الجهاز التنفسي.



شكل رقم ١. صورة بالميكروسكوب الإلكترونى للـ poxvirus.

انتهى التطعيم الروتينى لهذا المرض في عام ١٩٧٢. معدل مناعة الأشخاص الذين تم تطعيمهم قبل عام ١٩٧٢ كان غير جدير بالثقة ولذلك فإن هؤلاء الأشخاص يعتبرون قابلين للإصابة بـ Smallpox .

الخصائص الإكلينيكية للمرض :

كل الأضرار الناتجة عن مرض Smallpox تنشأ من نفس المكان (شكل رقم ٢، ٣) ويمكن أن تظهر في أي مكان من الجسم وتكون كلها متطابقة . ينتشر مرض Smallpox بسرعة أثناء الجو البارد ، وأيضا في أشهر الشتاء الجاف كما يمكن أن ينتقل تحت أي ظروف جوية لأي مكان في العالم . السلاح الوحيد ضد هذا المرض هو عزل المرضي والتطعيم . التطعيم المتأخر لمدة ٤ — ٥ أيام بعد التعرض للمرض ربما يحمى الإنسان من الموت .



شكل رقم ٢. أعراض الإصابة بفيروس poxvirus (الصورة رقم ١ من اليمين تعود إلي عام ١٩١٢ في الولايات المتحدة ، الصورة رقم ٢ من اليمين هي إصابة طفلة في بنجلادش عام ١٩٧٣) .

تستخدم خطة التطعيم لهذا المرض في الإهتمام بالمناعة الصحية للمرضي وللصحة العامة للمجتمع . يوصى بالتطعيم الروتينى لأعضاء المعامل والذين يمكن أن يتعرضون لواحد من orthopoxviruses . الرصيد العالمي من فاكسين الولايات المتحدة الأمريكية U.S. national vaccine يكفى فقط لتطعيم ٦— ٧ مليون شخص . من أين أتت هذه الفيروسات : يعتقد حتى الآن أن تجارب smallpox virus قاصرة على معملين هما :

1- One at the Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta, Georgia.

2- One at the Russian State Centre for Research on Virology and Biotechnology, Koltsovo, Novosibirsk Region.

معظم الأسلحة البيولوجية الخطيرة والمكنة تعتمد على أن يكون ضمن إحدى مكوناتها (يتوسطها) smallpox، الأشكال التالية يمكن إستخدامها في تحديد ضحايا هذا المرض (شكل رقم ٣) .





شكل رقم ٣. تابع أعراض الإصابة بفيروس poxvirus .

الأشكال السابقة توضح أن هذا المرض من أخطر الأسلحة البيولوجية المكنة على الإنسان . معدل الموت نتيجة الإصابة بهذا المرض يتراوح من ٢٠ إلى ٤٠ ٪ معتمدا في ذلك على العمر والحالة الصحية للعائل . الجرعة الفعالة هي 1000 virions per milliliter.

في مطلع ديسمبر من عام ٢٠٠٢ أشار مجلس الأمن القومي إلى تفشي فيروس smallpox في أوكلاهاما ، وقد تم تحديد ٢٠ حالة إصابة بواسطة مركز التحكم والوقاية من الأمراض ، مع وجود ١٤ حالة مشتبه فيهم ، كما تم تقرير أكثر من ١٦ حالة في جورجيا وبنسلفانيا . على وجه السرعة أعلمت السلطات الفيدرالية الرسمية الجمهور بتوزيع لقاح vaccine إلى الناس الأكثر تعرضا للخطورة والمعرضين لفيروس

الجدري smallpox virus . بعد ستة أيام من انتشار الفيروس تم تقرير ٢٠٠٠ حالة مصابة بفيروس الجدري في ١٥ دولة . ومات نتيجة ذلك ٣٠٠ إنسان ويبدو أن كل تلك الحالات كانت مرتبطة بالتفشي الأساسي للفيروس في أوكلاهوما ، جورجيا ، بنسلفانيا . أظهرت تحقيقات الصحة العامة وجود ٣ مراكز تسوق تعتبر هي المواقع الأساسية للتعرض للفيروس . حتى بدون وجود دليل للاشتباه في أي فرد أو مجموعة ، وترتب على ذلك غلق المواني البحرية ، نقص المواد الغذائية ، إغلاق المدارس الوطنية ، إلغاء السفريات غير الضرورية عبر الدو ل. وقد انتشر في ذلك الوقت بسرعة عبر الإنترنت وأجهزة الإعلام التضليل بخصوص تفشي مرض الجدري وقد ترتب على تلك التقارير الخاطئة عدم مواجهة المرض بالشكل المطلوب ، وخلال أيام غرق في الفوضى أولئك الذين يحاولون إدارة هذه الأزمة بالشكل المناسب . خلال ثلاثة أيام قبل أعياد الكريسماس و١٣ يوم بعد تفشي مرض الجدري تم تقرير ١٦,٠٠٠ حالة من مرض الجدري في ٢٥ دولة ومات ١٠٠٠ من البشر ، وقررت ١٠ دول أخري ظهور حالات من مرض الجدري نشأت عن الزائرين القادمين من الولايات المتحدة الأمريكية ، وأغلقت كندا والمكسيك حدودهم مع الولايات المتحدة الأمريكية . استنفذت في ذلك الوقت تطعيمات الجدري ، ورصدت الجهات الصحية الرسمية أنه بحلول شهر فبراير من عام ٢٠٠٣ ستوجد ٣ ملايين حالة مصابة بالجدري مما سيؤدى إلى موت العديد من الحالات أو وفاة مليون من البشر .

الوقاية والعلاج Prevention and Treatment

الإجراء الوقائي الفعال لمرض الجدري هو variolation والذي يعتبر مقدمة متعمدة لمقاومة مرض الجدري من أجل المحافظة علي صحة العائل . ويوجد في هذا الإطار اثنان من التقنيات الرئيسية هما : استنشاق المادة الجافة ، خدش الجلد من أجل خروج القيح من الجروح النشيطة . كلا التقنيتين أدت إلى ظهور حالات الوقاية التامة من مرض الجدري ، الأغلبية الواسعة التي كان بها أعراض أكثر اعتدالا كانت نسبة الضحايا فيها من ١ – ٢ ٪ . واحد من أول الاستعمالات الواسعة النطاق لهذا العلاج كان في أمريكا الشمالية عندما طلب جنرال واشنطن لقاح variolation للقوات الأمريكية أثناء الحرب الثورية . أصبحت جهود استئصال المرض محتملة جزئيا

بتوفير اللقاح الفعال ، بالرغم من أن عمل جينز الأولي Jenner's initial work ركز على cowpox ، فإنه بمنتصف القرن العشرين فإن أكثر اللقاحات كانت معتمدة على vaccinia وهو عبارة عن فيروس يقي جهاز المناعة immunologically cross-protective poxvirus، بالرغم من أن أصل اللقاح الفيروسي vaccinia virus غير معروف فإن الفاكسين يعد فعال جدا ويؤخذ بمعدلات تزيد عن ٩٧٪، عملية تنشيط وتجديد التطعيم يجب أن تجري كل عشر سنوات حيث أن الوقاية بالفاكسين تكون فعالة لمدة ٣ — ١٠ سنوات . أظهرت الأبحاث الحديثة أن استجابة جهاز المناعة للقاح vaccinia يمكن اكتشافها على مدى ٧٠ سنة بعد التطعيم . يوجد علاجات محدودة لمرض الجدري تؤكد على الحاجة إلى فاكسينات آمنة وفعالة . تم الحصول على مصل Hyperimmune serum من مستقبلي الفاكسين حديثا recent vaccine recipients والذين يمكن استخدامهم لإنتاج لقاح جلوبيولين المناعة vaccinia immune globulin والذي يستخدم لتفشي مرض الجدري والفاكسينات المعقدة vaccine complications . التأثيرات الجانبية لفاكسينات الجدري smallpox vaccines تتضمن رد فعل قاتل في أغلب الأحيان وهو ما يعرف بالـ vaccinia necrosum الذي يحطم اللحم والعضلات ، يسبب التهاب المخ ، الإكزيما الحادة وفي الناس الذين يعانون من أضرار جهاز المناعة مثل أولئك المصابين بالإيدز Human immunodeficiency *virus (*HIV*)* وهو الفيروس الخطير الذي يضـر بجهـاز المناعة a dangerous pox infection . يوجد اليوم مئات الآلاف في الولايات المتحدة الأمريكية بهم ضعف في جهاز المناعة بسبب فيروس نقص المناعة في الإنسان والفيروسات الأخرى وكذلك من العلاجات التي تستخدم في علاج السرطان وعلاجات منع رفض الأعضاء المنقولة . مثل هؤلاء الناس يمكن أن يصبحوا مرضي من اللقاح ويصيبون الآخرين مما يعجل من انتشار الوباء بسرعة . فيروس مرض شلل الأطفال polio virus نفسه ليس سلاح بيولوجي فعال is not an effective biological weapon ، لكن التجربة تظهر الإمكانية الكبيرة للهندسة الوراثية وأيضا تظهر مشاكلها خاصة عندما يتم تطبيقه في فيروس الجدري ، خاصة وأن فيروس الجدري هو سلاح بيولوجي فعال خاصة بالنسبة للمجموعات الخارجة عن القانون الدولي ،

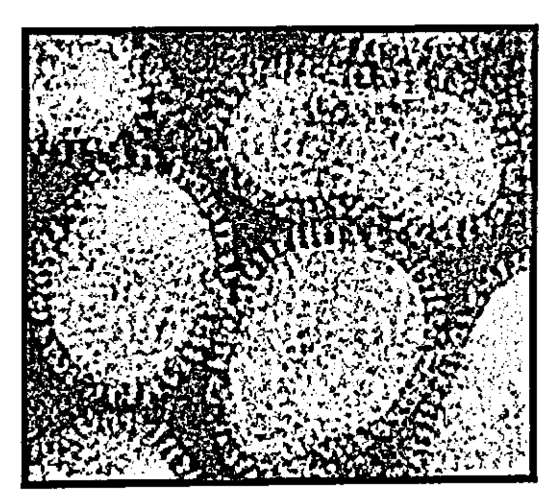
وذلك لقدرته العالية على إحداث العدوى والموت ولا يوجد له علاج فعال متاح . فطريقة تخليق فيروس شلل الأطفال صناعيا لا يمكن نقلها مباشرة إلى فيروس الجدري ، لأن جينوم فيروس الجدري variola genome به أكثر من ٢٠٠,٠٠٠ زوج من القواعد وهو جينوم كبير جدا بالمقارنة بجينوم فيروس شلل الأطفال ، وحتى إذا كان من المحتمل إعادة تخليق التتابع الكامل لفيروس الجدري full smallpox sequence خارج جسم الكائن الحي *in vitro*، فإنه لا يمكن بسهولة نقله إلى جزيئات فيروسية معدية حية live infectious virus particle . ولكن يمكن أن توجد طرق أخري ، على سبيل المثال فإنه من المحتمل أن نبدأ بالفيروسات وثيقة الصلة closely related virus مثل monkeypox or mousepox لتغيير تخصص تلك القواعد النيتروجينية وتتابعاتها التي تختلف عن جدري الإنسان . وبعد عدة شهور تمكن الباحثين لأول مرة من نقل تتابع الجين الخاص بالقدرة المرضية sequence of a pathogenicity-related gene من vaccinia virus من خلال الطفرات التي استهدفت ١٣ زوج من القواعد النيتروجينية في التتابع المطابق لجين smallpox gene ، ومن المحتمل أن العملية مسألة وقت لتطبيق هذه التقنية على الجينوم بالكامل ، مما يتطلب إعادة النظر في التقييم الحالي للتهديدات التي يسببها مرض الجدري ، ومع اعتبار أن هذا خطر عرضي فإن مرض الجدري ينتقل إلى السكان الغير مطعمين ضده بشكل كبير .

تم إجراء التطعيم ضد مرض الجدري لأول مرة في الهند في عام ١٠٠٠ قبل الميلاد ، حيث تم فرك القيح الناتج عن variola pox في جرح جلدي وهذه العملية يطلق عليها variolation ، وحيث أن ariolation variolation تؤدى أحيانا إلى العدوى بمرض الجدري، إلا أنها خفضت من معدل الموت في الناس المصابين من ٣٠٪ إلى ١٪ . وقد انخفضت في الولايات المتحدة الأمريكية معدلات الإصابة بمرض الجدري ويرجع ذلك إلى تطبيق التطعيم الإلزامي لتلاميذ المدارس في النصف الأول من القرن العشرين ، كما أصبح اختراع صندوق الثلج لحفظ اللقاح يحافظ على اللقاح أو التطعيم بكفاءة . بينما الولايات المتحدة الأمريكية والدول الأوربية كانت تسيطر على مرض الجدري جيدا ، إلا أن العالم النامي لا يزال يعاني منه . وأصبحت معدلات الإصابة به عالية في أفريقيا ، أمريكا الجنوبية ، وآسيا ، وذلك لأن التطعيم في هذه المناطق غير واسع

الانتشار كما في الغرب . كما ارتفعت العدوى بالجدري أثناء الحرب العالمية الثانية . حيث استقبلت المناطق الغير معرضة سابقا للفيروس الفيروس بكثافة والذي كان محمولا بواسطة الأجانب أو بواسطة الجنود الذين جلبوا الفيروس من الأراضي الأجنبية . وقد ارتفعت خلال الفترة من عام ١٩٤١ إلى ١٩٤٦ نسبة الدول التي انتشر فيها مرض الجدري بشكل وبائي من ٦٩٪ إلى ٨٧٪ ، خلال هذه الفترة قتل مرض الجدري من ٣ — ٤ مليون إنسان سنويا .

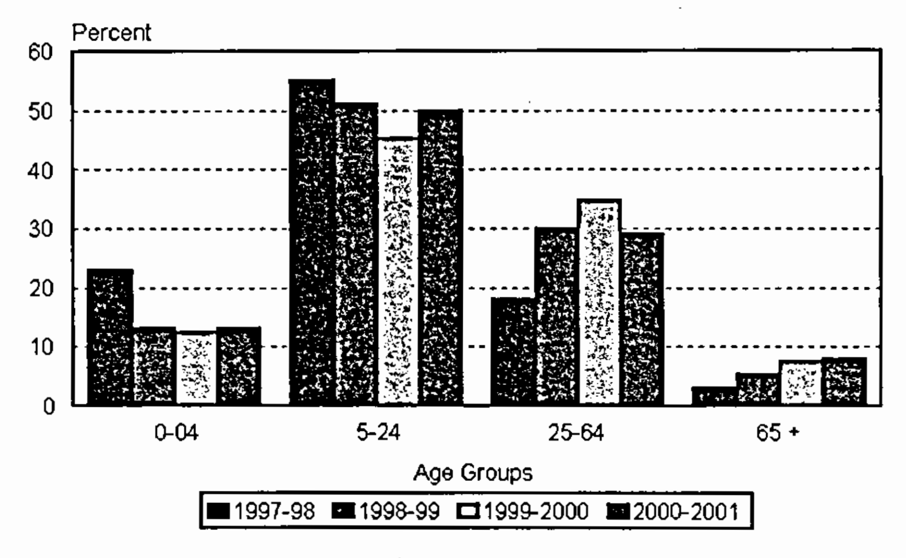
٢ـ Influenza :

يسببها فيروس الإنفلونزا orthomyxovirus والذي ينتشر بسرعة على شكل قطرات صغيرة من الضباب . الشكل التالي (شكل رقم ٤) يوضح spikes sticking الموجودة على سطح الفيرس والتي من خصائصها أنها تتغير من عام لأخر ويرجع ذلك إلى antigenic shift وهي عبارة عن تغيرات كبيرة تحدث في المادة الوراثية للفيرس ، كما يمكن أن ترجع إلى antigenic drift وهي تغيرات صغيرة تحدث في المادة الوراثية للفيرس .



شكل رقم ٤. يوضح spikes sticking الموجودة على سطح الفيرس .

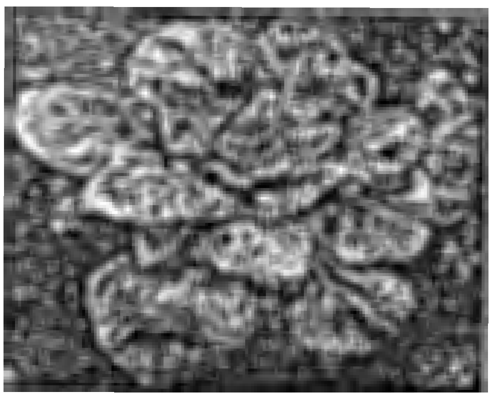
والشكل التالي (شكل رقم ٥) يوضح معدل الإصابة بالفيروس في الهند خلال عام ١٩٩٧–٢٠٠١ ومنه يتضح أن أعلى مرحلة عمرية في الإصابة بالمرض هي من ٥–٢٤ سنة .

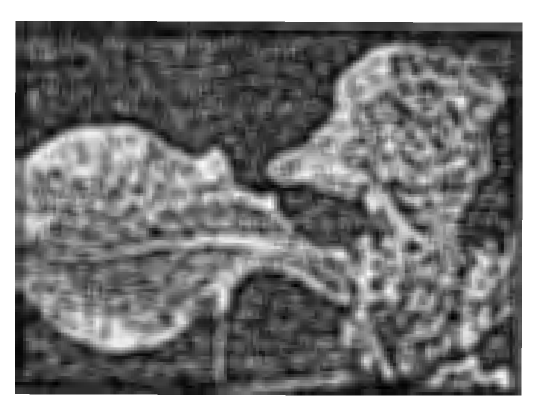


شكل رقم ٥ . يوضح معدل الإصابة بفيروس الإنفلونزا في الهند خلال الفترة من عام ١٩٩٧ — ٢٠٠١.

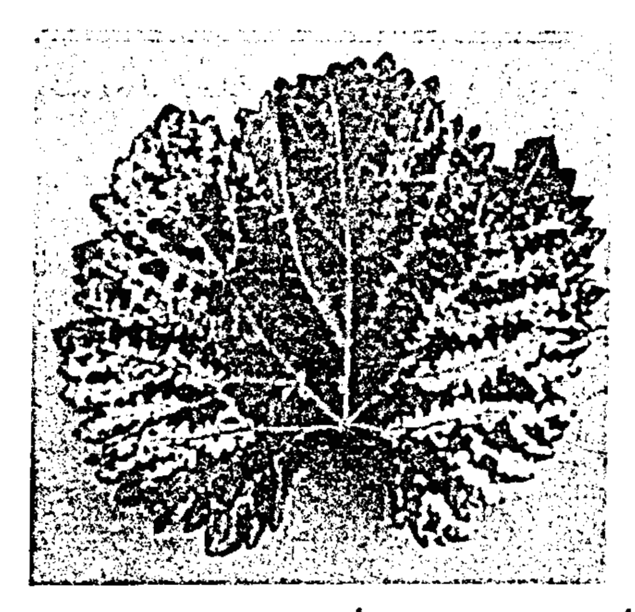
لماذا تكون الفيروسات مهمة في أسلحة الجرائم البيولوجية ؟

يعتقد معظم الناس أن الإجرام البيولوجي هو أسلحة مضادة للبشر بالرغم من أن بعض الأسلحة البيولوجية يمكن أن تستخدم في تدمير النباتات والحيوانات . تسبب الفيروسات أمراض عديدة ذات اهتمام عالمي ، ومن الفيروسات التي تصيب الإنسان Smallpox, influenza, hepatitis, and human immunodeficiency virus (HIV-AIDS) . يمكن أن يتسبب إجرام استخدام الفيروسات في إحداث أمراض عديدة للنباتات تكون مسئولة عن إحداث فقد كبير في إنتاج وجودة المحاصيل مسببة بذلك إنعدام الأمن الغذائي في كل أجزاء العالم . تتمثل أعراض إصابة النباتات بالفيرس في الغالب في إصفرار الأوراق وتشوهها وإلتفافها وفي صفات نمو أخرى غير عادية في الأزهار والثمار المتكونة (شكل ٦، ٧، ٨) .





شكل رقم ٦ . أعراض تبرقش الأوراق باللون الأصفر في الخس والمتسبب عن *Lettuce mosaic virus.*



شكل رقم ٧ . أعراض إصفرار عروق الأوراق المتسبب عن *Grapevine fanleaf virus*



شكل رقم ٨ . تشوه قشور الشجر في الموالح المتسبب عن *Citrus psorosis virus*

تعتمد الطرق الرئيسية لمكافحة الأمراض الفيروسية في النبات على كل من : السيطرة البيولوجية والكيميائية للناقل وهو الكائن الذي يقوم بنقل الفيروس وغالبا ما يكون الحشرات ، زراعة الأصناف المقاومة من النباتات ، زراعة مواد نباتية خالية من الفيروس .

كيف تنتقل الفيروسات ؟

بعض الفيروسات الهامة التي تصيب الإنسان والحيوان يمكن أن تنتشر عن طريق الضباب . معظم الفيروسات النباتية يمكن أن تنتقل بواسطة كائن ناقل لها كان يتغذى على النبات . عدد محدود من الفيروسات النباتية تنتقل من خلال حبوب اللقاح إلى البذور .

الكائنات الناقلة الرئيسية للفيروسات النباتية هي :

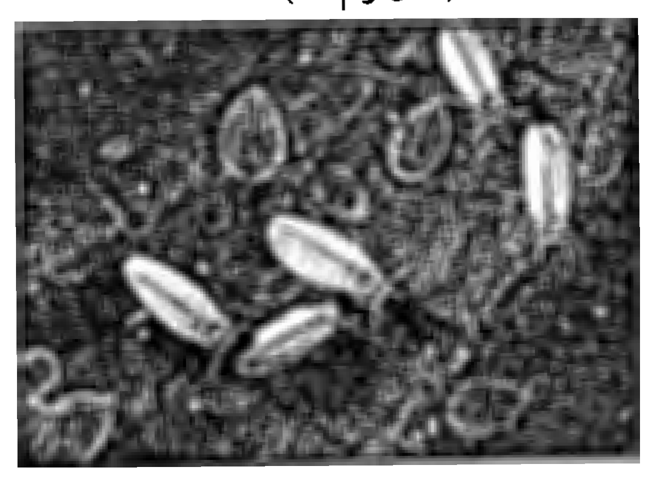
الحشرات : وهي تمثل الناقل الرئيسي للفيروسات وتشمل على الأخص كل من:

١- المن Aphids : الشكل التالي (شكل رقم ٩) يوضح من الخوخ الأخضر .



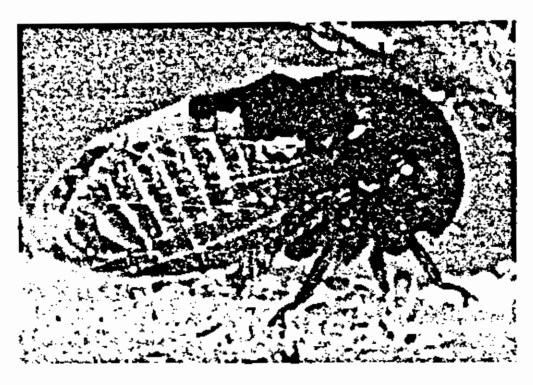
شكل رقم ٩. حشرة من الخوخ الأخضر .

٢- الذبابة البيضاء Whiteflies (شكل رقم ١٠)



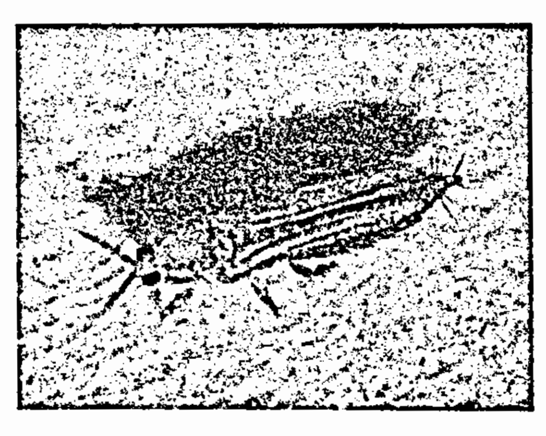
شكل رقم ١٠. الذبابة البيضاء .

٣- النطاطات Hoppers (شكل رقم ١١) .



شكل رقم ١١. حشرة النطاط .

٤- التربس Thrips (شكل رقم ١٢)



شكل رقم ١٢. حشرة التربس .

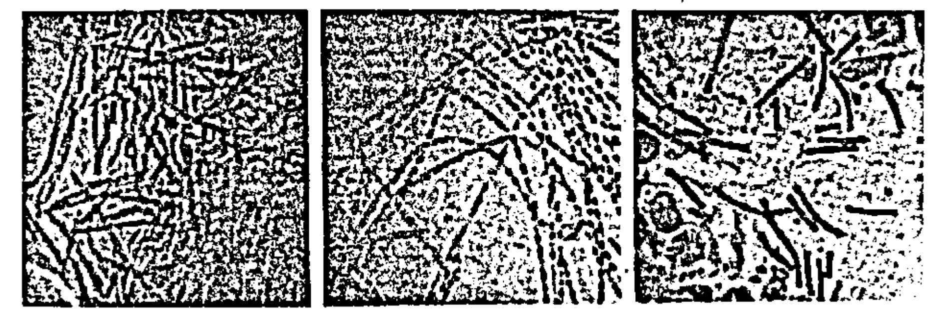
وسائل الإجرام البيولوجي البكتيرية :

تسبب البكتيريا أمراض في الإنسان والحيوان بواسطة ميكانيكية واحدة أو اثنين مما يلي : غزو أنسجة العائل أو إنتاج السموم أو بكليهما . لكن معظم البكتيريا المرضية تستخدم كلتا الطريقتين . البكتيريا المستخدمة كوسائل إجرام بيولوجي تشمل ما يلي :

Bacillus anthracis (Anthrax), *Brucella spp.* (Brucellosis), *Yersinia pestis* (Plague).

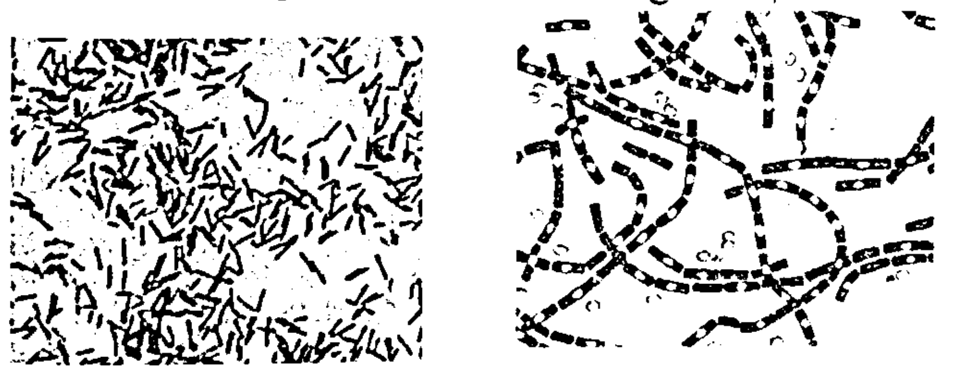
وسنتناول كل من البكتيريا السابقة على النحو التالي :

١- البكتيريا المسببة لمرض الجمرة الخبيثة : تعتبر بكتيريا *Bacillus anthracis* هي أول بكتيريا شوهدت أنها تسبب أمراض . في عام ١٨٧٧ استطاع Robert Koch أن ينمى هذا الكائن في مزرعة نقية، وقد لاحظ مقدرة تلك البكتيريا على تكوين جراثيم endospores وإنتاج experimental anthrax by injecting it into animals (شكل رقم ١٣) .

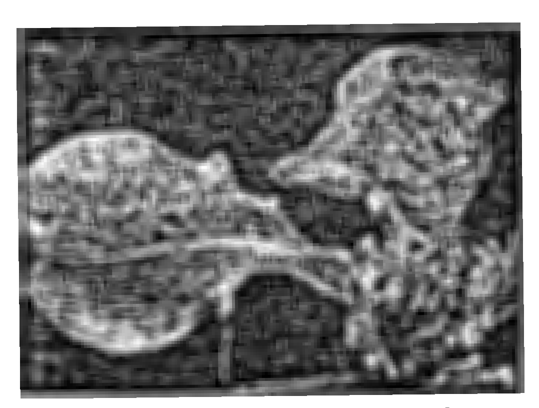


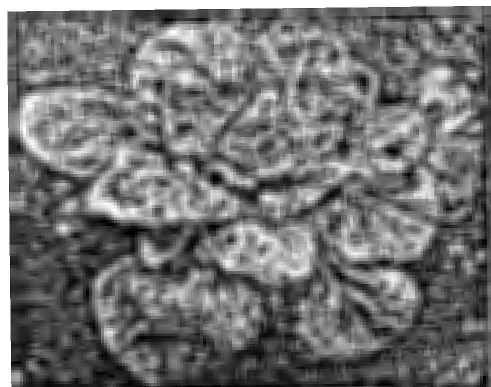
شكل رقم ١٣. الصورة الأساسية التي حصل عليها روبرت كوخ للبكتيريا المسببة لمرض الجمرة الخبيثة والشكل يقارن بين الوصف المورفولوجي وموقع الجراثيم .

بينما الشكل التالي (شكل رقم ١٤) يوضح البكتيريا وهي مصبوغة بصبغة جرام ، كذلك الشكل رقم ١٥ يوضح أعراض إصابة Anthrax لليد والخد .

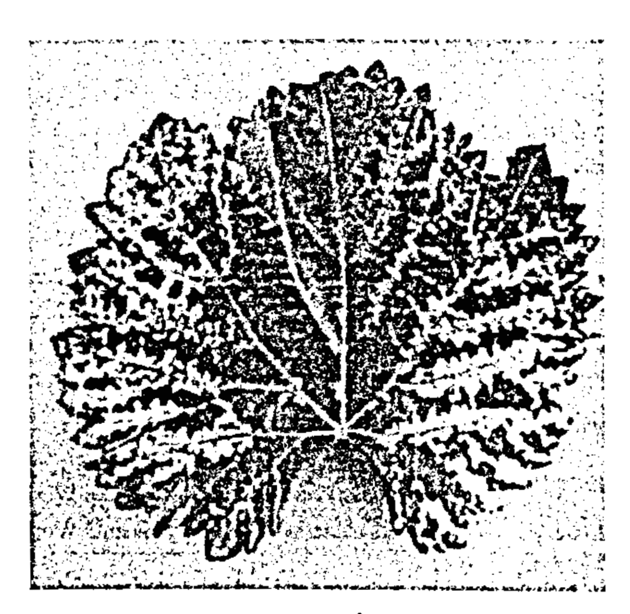


شكل رقم ١٤. بكتيريا الجمرة الخبيثة (اليمين) ، بكتيريا *Bacillus cereus* (اليسار) وهي مصبوغة بصبغة جرام .





شكل رقم ٦ . أعراض تبرقش الأوراق باللون الأصفر في الخس والمتسبب عن *Lettuce mosaic virus.*



شكل رقم ٧ . أعراض إصفرار عروق الأوراق المتسبب عن *Grapevine fanleaf virus*

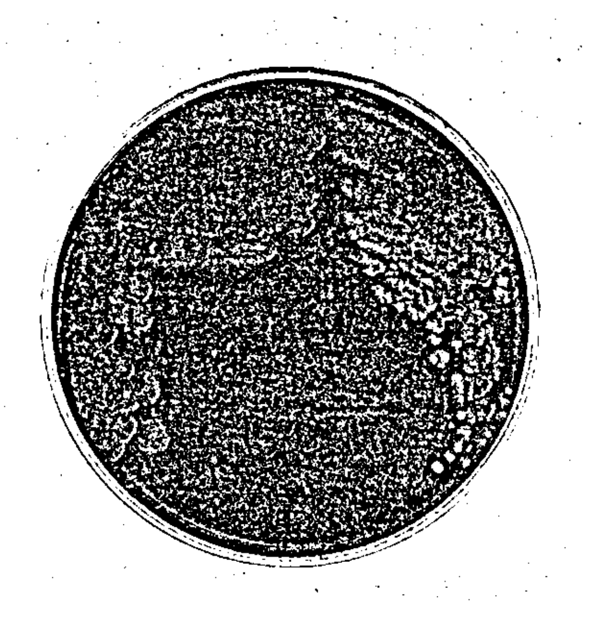
Table 6. Crucial biological agents (Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA)

Disease	Pathogen	Abused[1]
Category A (major public health hazards)		
Anthrax	*Bacillus antracis* (B)	First World War
		Second World War
		Soviet Union, 1979
		Japan, 1995
		USA, 2001
Botulism	*Clostridium botulinum* (T)	-
Haemorrhagic fever	Marburg virus (V)	Soviet bioweapons programme
	Ebola virus (V)	-
	Arenaviruses (V)	-
Plague	*Yersinia pestis* (B)	Fourteenth-century Europe
		Second World War
Smallpox	*Variola major* (V)	Eighteenth-century N. America
Tularemia	*Francisella tularensis* (B)	Second World War
Category B (public health hazards)		
Brucellosis	*Brucella* (B)	-
Cholera	*Vibrio cholerae* (B)	Second World War
Encephalitis	Alphaviruses (V)	Second World War
Food poisoning	*Salmonella, Shigella* (B)	Second World War
		USA, 1990s
Glanders	*Burkholderia mallei* (B)	First World War
		Second World War
Psittacosis	*Chlamydia psittaci* (B)	-
Q fever	*Coxiella burnetti* (B)	-
Typhus	*Rickettsia prowazekii* (B)	Second World War
Various toxic syndromes	Various bacteria	Second World War

Category C includes emerging pathogens and pathogens that are made more pathogenic by genetic engineering.

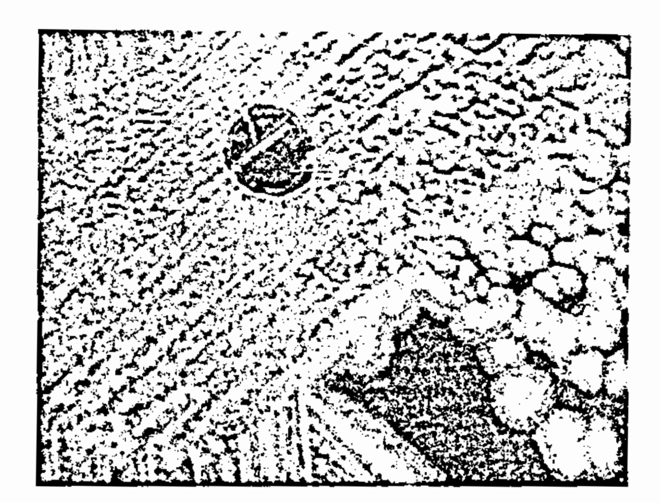
[1]Does not include time and place of production, but only indicates where agents were applied and probably resulted in casualties, in war, in research or as a terror agent. B, bacterium; P, parasite; T, toxin; V, virus.

يوضح الشكل التالي (شكل رقم ١٦) في يسار الطبق شكل مستعمرات *Bacillus cereus* وفي اليمين مستعمرات *Bacillus anthracis* ، ومنه يتضح أن مستعمرات *Bacillus cereus* كبيرة وأكثر مخاطية وتظهر هذه المستعمرات slight zone of hemolysis on blood agar .



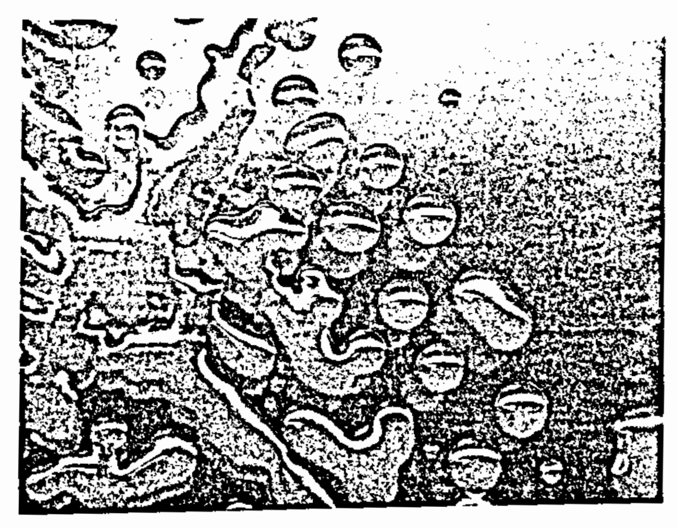
شكل رقم ١٦ . يوضح مستعمرات الـ*Bacillus cereus* في اليسار وفي اليمين مستعمرات بكتيريا الجمرة الخبيثة Bacillus anthracis، ومنه يتبين أن مستعمرات *B. cereus* أكبر حجما ومخاطية أكثر وتظهر حلقة طفيفة من التحلل على بيئة أجار الدم exhibits a slight zone of hemolysis on blood agar .

الشكل التالي (شكل رقم ١٧) يوضح تحلل *Bacillus anthracis* بواسطة lytic phage gamma وتظهر المنطقة المتحللة الرائقة في منطقة النمو المندمج التي تم فيها وضع الفاج ، بما يعنى أن هذا الفاج له المقدرة على تحليل الخلايا البكتيرية ، خاصة وأن gamma phage is specific for *B. anthracis,* and will not lyse *B. thuringiensis* or *B. cereus* مما يعنى أن الموجود هو *Bacillus anthracis* .



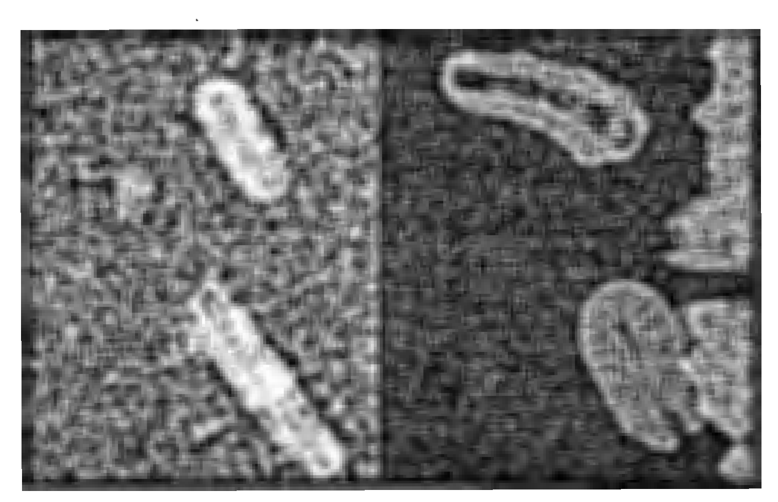
شكل رقم ١٧ . يوضح تحلل *Bacillus anthracis* بواسطة lytic phage gamma .

الشكل التالي (شكل رقم ١٨) يوضح المستعمرات المخاطية من *Bacillus anthracis* ، علما بأن هذه المستعمرات تم تنميتها تحت تأثير درجات مرتفعة من ثانى أكسيد الكربون بتركيز ٥ ٪ مما يؤدى إلى إحداث زيادة كبيرة في إنتاج poly-D-glutamyl capsule بما يعلل الشكل المتكون من المستعمرات المخاطية .



شكل رقم ١٨ . يوضح المستعمرات المخاطية من *Bacillus anthracis* .

تعتمد المقدرة المرضية للـ *Bacillus anthracis* على تكوين poly-D-glutamyly capsule مما يسهل من تكوين مكونات عديدة من سموم *anthracis* . كل السلالات البكتيرية المرضة من *Bacillus anthracis* تكون نوع واحد من الكبسولة ويصاحب تكوين الكبسولة تكوين شكل المستعمرات المخاطى . يعتمد إنتاج الكبسولة على وجود 60 megadalton plasmid، إنتقال هذا البلازميد إلى سلالات أخرى غير ممرضة من *Bacillus anthracis* عن طريق via transduction يؤدى إلى إنتاج سلالات تكون الكبسولة تصبح بدورها سلالات مرضية . الشكل التالي (شكل رقم ١٩) إستخدمت فيه طريقتين مختلفتين لتوضيح ما يلي : في اليسار وجود poly-D-glutamyl capsule of *Bacillus anthracis* ، في اليمين التعليم الفلورسنتى للأجسام المضادة المتخصصة لمادة الكبسولة (المادة التي تغطى الكبسولة) لهذا الميكروب المستخدم في الإجرام البيولوجي .



شكل رقم ١٩ . يوضح في اليسار وجود poly-D-glutamyl capsule of *Bacillus anthracis* ، وفي اليمين التعليم الفلورسنتى للأجسام المضادة المتخصصة لمادة الكبسولة لبكتيريا الجمرة الخبيثة .

ظهور الخطوط الزرقاء (شكل ٢٠) في الخلفية التالية بلون وردى أو إرجواني إنما يعنى أن هذا إختبار موجب لوجود مادة الكبسولة للـ *Bacillus anthracis* .



شكل رقم ٢٠ . يظهر الخطوط الزرقاء في الخلفية بلون وردى أو إرجواني والذي يعنى أن هذا إختبار موجب لوجود مادة الكبسولة للـ *Bacillus anthracis* .

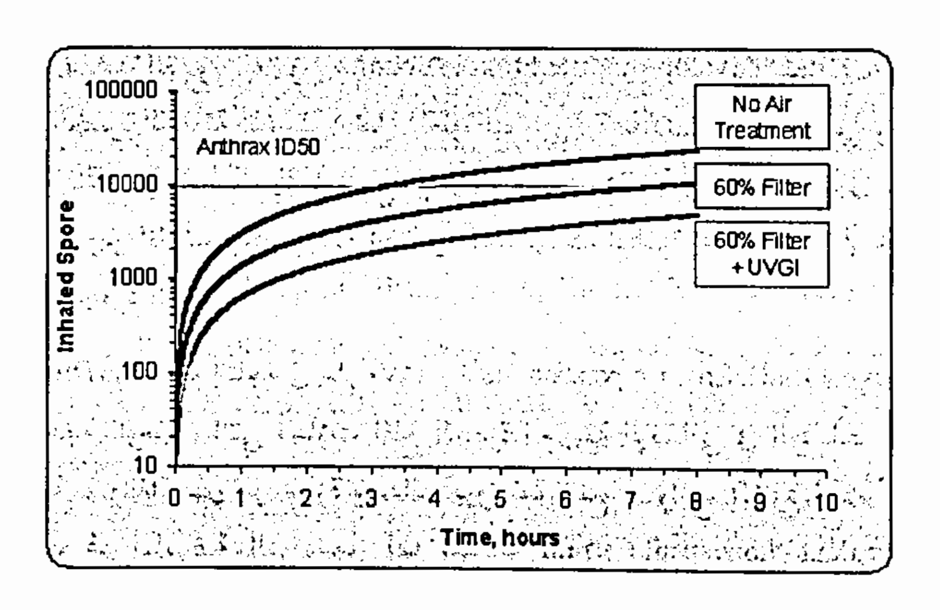
الجدول التالي (جدول رقم ٧) يوضح أن الجرعة الفعالة والجرعة المميتة لل *Bacillus anthracis* تختلف بشدة في الأنواع الحيوانية المختلفة ، النتائج لا توضح طريقة العدوى أيهما بالجراثيم وأيهما بالخلايا الخضرية التي إستخدمت كلقاح .

جدول رقم ٧ . يوضح أن الجرعة الفعالة والجرعة المميتة للـ *Bacillus anthracis* تختلف بشدة في الأنواع الحيوانية المختلفة .

Animal model	Infectious dose	Toxic dose causing death	Bacteria per ml blood at time death
Mouse	5 cells	1000 units/kg	10^7
Monkey	3000 cells	2500 unit/kg	10^7
Rat	10^6 cells	15 units/kg	10^5

الفاكسين المستخدم ضد *anthracis* في الإنسان والمستخدم في الولايات المتحدة الأمريكية هو protective antigen والناتج عن راشح مزارع السلالات غير المرضة المضعفة attenuated strain التي لا تكون كبسولة من *Bacillus anthracis* والتي تنتج protective antigen أثناء نموها . عملية تكوين anthrax vaccines جديدة لا تزال

على الطريق في أقسام الدفاع والمعامل السرية بكل من الولايات المتحدة الأمريكية ، بريطانيا ، إسرائيل . في مجال الإجرام والحروب البيولوجية يؤدى إستنشاق جراثيم anthracis إلى إحداث العدوى والمرض ولذلك تم إختيار هذه البكتيريا لتستخدم على نطاق واسع في مجال الإجرام البيولوجي . يمكن أن تنتج وتخزن جراثيم *Bacillus anthracis* في صورة جافة وتبقى حية لمدة عشر سنوات سواء في تخزينها أو بعد إطلاقها . الجرعة التي تحدث العدوى لـ ٥٠٪ من الناس المعرضين لهذا النوع من الإجرام البيولوجى dose that would infect 50% of exposed people هي ١٠,٠٠٠ جرثومة ، بينما الجرعة المميتة هي ٢٨٠٠٠ جرثومة . استخدام الفلاتر ولمبات الأشعة فوق البنفسجية (شكل رقم ٢١) تكون قادرة على إضعاف تأثير هجمات هذا النوع من الإجرام البيولوجى .



شكل رقم ٢١ . الجرعة المستنشقة من الجراثيم بعد مهاجمة بكتيريا الجمرة الخبيثة لـ ٥٠ منزل في الحالات الثلاثة : عدم معاملة الهواء ، استخدام فلتر ٦٠٪ ، استخدام فلتر ٦٠٪ مع الأشعة فوق البنفسجية .

الشكل السابق يوضح أن :

١- الجرعة المحدثة للعدوى (١٠,٠٠٠ جرثومة) تستغرق فترة زمنية أقل لإستنشاقها في حالة عدم معالجة الهواء (٣ ساعات) .

٢- استخدام الفلتر يزيد من الفترة الزمنية اللازمة لإستنشاق الجرعة المحدثة للعدوى (٧ ساعات) .

٣- استخدام الفلتر والأشعة فوق البنفسجية يزيد من الفترة الزمنية اللازمة لإستنشاق الجرعة المحدثة للعدوى عن الحالة السابقة .

إستراتيجيات التطعيم ضد بكتيريا الجمرة الخبيثة

تركز الدراسات الحالية والتقدم الحالي في إنتاج اللقاحات على استهداف تسمم الدم بمادة سامة أو تسمم الدم بواسطة بكتيريا مرض الجمرة الخبيثة . أجريت الجهود لتطوير وحدات السموم المحورة develop modified toxin subunits بتصنيف جراثيم بكتيريا الجمرة الخبيثة المضعفة، نقل المعلومات الوراثية لغلاف الكبسولة إلي وحدات فيروسية ناقلة أو متسلمة لها ، ودمج أو تزاوج أنتيجين الكبسولة مع البروتين ، كلها وسائل لتطوير الفاكسينات . يتم اختبار الفاكسينات المطورة هذه في فئران حساسة لبكتيريا الجمرة الخبيثة .

BioThrax : تم إنتاجه في عام ١٩٧٠ بواسطة Emergent BioDefense Corporation ، وهي الجهة الوحيدة التي أجازت لقاح الجمرة الخبيثة الإنساني في الولايات المتحدة الأمريكية ، والفاكسين هو عبارة وحدات بروتينية تنتج في راشح المزارع البكتيرية من السلالات غير المرضة التي ليس لها كبسولة non-virulent, noncapsule strain المعروفة بـ V770-NP1-R . التطعيم البشرى بهذا اللقاح يلزمه خمس حقن في العضل خلال فترة من صفر إلى ٤ أسابيع ، وبعد ذلك ٦، ١٢، ١٨ شهر تكون متبوعة بالمقويات السنوية . بعض وحدات الفاكسينات الأخرى تدخل تحسينات على BioThrax بواسطة إدخال بروتينات أكثر نقاوة وتصنيفا more purified and characterized proteins مما يقلل من عدد الجرعات اللازمة للتطعيم التي تعطى نفس تأثير الحماية السابقة . تكنيكات إنتاج بروتينات معادة الإتحاد recombinant protein techniques

يمكن أن تنتج وحدات من البروتينات تصل إلى ٠,٥ جرام بروتين / للتر من معلق خلايا البكتيريا . هذه التكنيكات جذابة بسبب أنها تحدث تحور في الشفرات الوراثية لتخليق فاكسينات جديدة أكثر فاعلية .

أنواع الفاكسينات المستخدمة في الوقاية والعلاج

فاكسينات الجراثيم Spore vaccines

في الإتحاد السوفيتي السابق استخدم على نطاق واسع في التطعيم البشري human immunization الفاكسينات المضعفة الحية live attenuated vaccines المعتمدة على جراثيم بكتيريا الجمرة الخبيثة . ولعوامل الآمان المتعلقة بالقدرة المرضية لم تستخدم هذه الفاكسينات في الولايات المتحدة الأمريكية . عموما سوف توجد فاكسينات الجراثيم المضعفة كمكون كامل لأنتيجينات البكتيريا لنظام المناعة في العائل ، ويعتقد أن الجراثيم أو الفاكسينات المضعفة الحية الأخرى ربما تكون أفضل في حث جهاز المناعة ضد الأهداف المتعددة ، ولذا فإنها تعطى درجات عالية من المناعة مقارنة بـ subunit vaccines مثل BioThrax ، ولذا يعتبر الهدف الرئيسي في تطوير فاكسينات الجراثيم يعود إلى كونها نظام آمن . السلالات التي تم تطويرها من خلال الطفرات الجينية تنتج PA, LF and EF . السلالة الطافرة التي يحدث بها تعبير وظيفي للـ PA تكون ضعيفة جدا . لسوء الحظ فإن إنتاج الفاكسين الحي المضعف يستغرق إنتاجه بعض الوقت . الفاكسينات المخزنة والمنتجة لا تكفي لتغطية المطلوب وقت اللزوم .

الفاكسينات الوراثية Genetic vaccines

العديد من الأنظمة الجديدة تعمل علي تطوير الفاكسينات لاستخدامها في الأجيال التالية . هذه الأنظمة الجديدة تستخدم الفيروسات في نقل المعلومات الوراثية للعائل بغرض حث جهاز المناعة فيه على تكوين الأجسام المضادة ضد المسبب المرضي، هذه الفاكسينات عادة تستخدم عن طريق البلع ، كما يمكن أن يستخدم DNA بشكل مباشر في إستراتيجيات التطعيم immunization strategie ، كما تم دراسة البلازميد الذي

يحمل أي من الجينات PA for LF genes ، وقد تبين أن الفئران المطعمة بالبلازميد plasmid encoding PA63 أظهرت حماية ضد تحدي السلالة LeTx . الفيروسات المحتوية علي RNA يمكن إنتاجها بكميات كبيرة وبسرعة بعدوى خلايا مزارع الأنسجة . فاكسينات المادة الوراثية DNA plasmid vaccines يمكن إنتاجها بسرعة ولكنها تتطلب تقنيين مدربين لإدارة هذه العملية .

الفاكسينات الاندماجية Conjugate vaccines

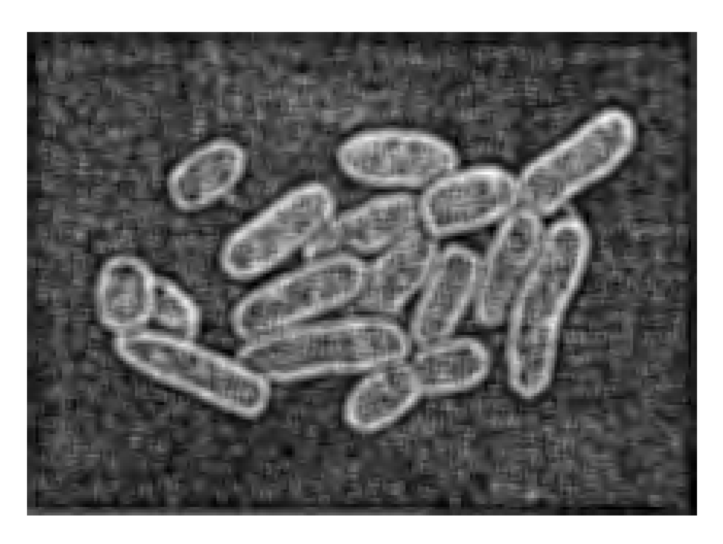
الفاكسينات السابقة تركز على تسمم الدم toxemia portion الناتج عن بكتيريا الجمرة الخبيثة لأن البكتيريا المستهدفة نفسها تكون صعبة لأن كبسولة بكتيريا الجمرة الخبيثة تكون ضعيفة الحث لجهاز المناعة are poorly immunogenic، دمج الكبسولة مع البروتينات المناعية immunogenic proteins يمكن أن تحل هذه المشكلة. حيث أن الأجسام المضادة تتكون ضد الكبسولة عندما يبدأ المريض في الشفاء من الجمرة الخبيثة. وحيث أن جزء الكبسولة ضعيف في حثه للجهاز المناعي فإن عملية دمج poly-gammad- glutamic acid من الكبسولة مع PA تعمل على تخليق مناعة أكفأ. الفئران المطعمة بهذا النوع من الفاكسينات تمت حمايتها ضد تحدي LeTx . وقد أظهر ذلك دور ثانوي .

٣- مرض الطاعون Plague, Bubonic (Yersinia pestis):

Plague هو مرض معدى للحيوانات وللإنسان تسببه بكتيريا *Yersinia pestis* . توجد بكتيريا *Yersinia pestis* في القوارض وفي ما تحتويه تلك القوارض من براغيث في مناطق عديدة على مستوى العالم . يحدث Pneumonic plague عندما تصيب هذه البكتيريا الرئتين تعد الحمى هي أول إشارة للإصابة بالـ Pneumonic plague ، كذلك الصداع والضعف والسعال والبصاق المائي . يمكن أن تنتقل الإصابة من شخص لأخر بإستنشاق قطرات تنفسية صغيرة جدا والتي يمكن أن تعدى الأشخاص who have face-to-face contact with the ill patient.

عملت الولايات المتحدة الأمريكية على بكتيريا *Yersinia pestis* كوسيلة إجرام بيولوجى في عام ١٩٥٠، ١٩٦٠ قبل إنتهاء برنامج الهجوم البيولوجى . كان يمتلك

الإتحاد السوفيتي السابق أكثر من ١٠ معاهد وآلاف العلماء الذين يعملون على Plague . أثناء الحرب العالمية الثانية أطلقت الوحدة ٧٣١ بالجيش اليابانى براغيث مصابة بهذا الوباء plague-infected fleas من سفن هوائية على المدن الصينية . طبيعة نقل العدوى لهذا المرض تجعله في منتهى الخطورة كوسيلة إجرام بيولوجي . عديد من المضادات الحيوية تعتبر فعالة ضد هذا المرض وهذه تتضمن including streptomycin, tetracycline, and chloramphenicol، كما لا يوجد فاكسين ضد plague . يستغرق العلاج بالمضادات الحيوية حوالي ٧ أيام وتلك الفترة تعمل على حماية الأفراد Who had face to face contact المتصلين وجها لوجه مع الأفراد المصابين بالمرض . البكتيريا المسببة للمرض (شكل ٢٢) شكلها عصوى ، سالبة لجرام ويتضح شكلها بالميكروسكوب الإلكترونى كما يلي :



شكل رقم ٢٢ . صورة بالميكروسكوب الإلكترونى لبكتيريا *Yersinia pestis* المسببة لمرض الطاعون .

الإحتياطى من هذه البكتيريا يتكون من البراغيث ، يمكن للبرغوث أن يعيش مدة تتراوح من ٦ — ١٢ شهر على العائل والذي إما أن يكون كلاب ، فئران ، سنجاب ، والشكل التالي (شكل ٢٣) يوضح البرغوث كما يلي :



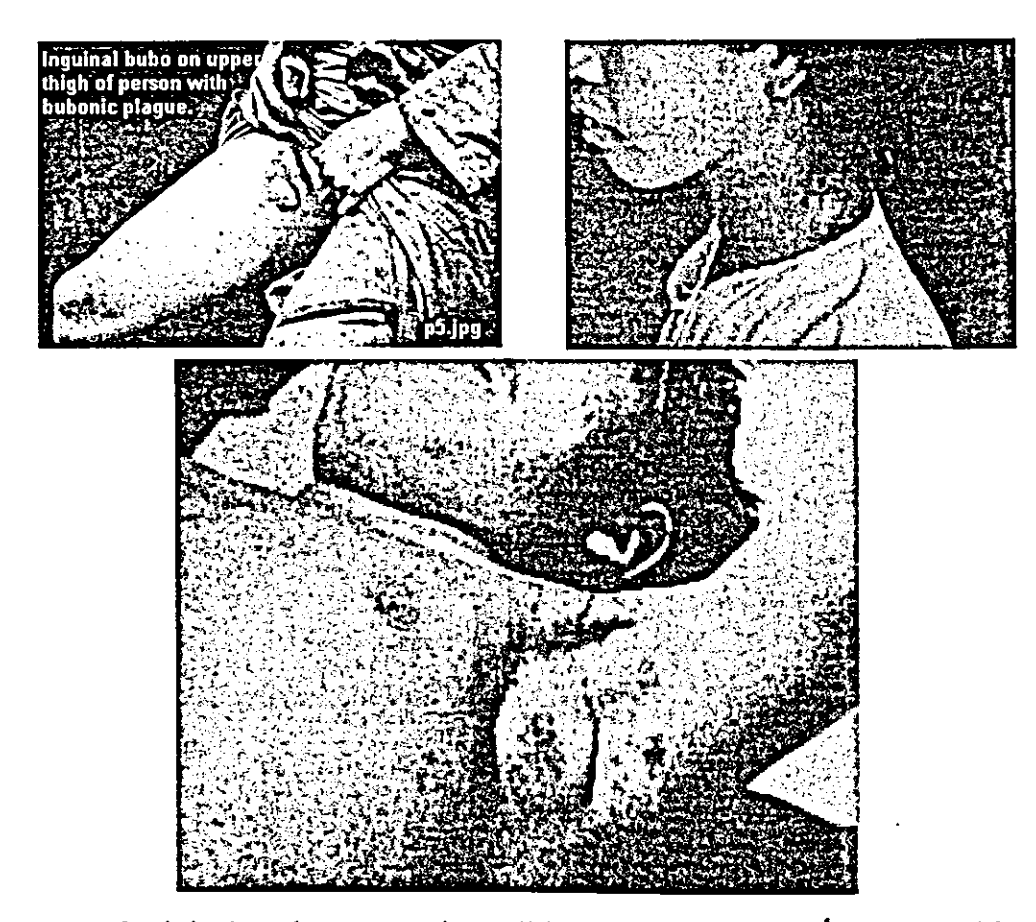
شكل رقم ٢٣ . يوضح شكل البرغوث وهو ناقل لبكتيريا *Yersinia pestis* المسببة لمرض الطاعون .

بينما يوضح الشكل التالي (شكل رقم ٢٤) إمتلاء القناة الهضمية بالدم بعد وجبة تغذية على العائل .



شكل رقم ٢٤. يوضح البرغوث وهو ممتليء بالدم بعد جرعة واحدة من التغذية على العائل .

بعد فترة زمنية تتراوح من يوم — ٦ أيام من إستقبال الإنسان لهذه البراغيث يشعر بألم شديد وورم ليمفاوى صلب في المفاصل والإبط كما يتضح من الشكل التالي (شكل رقم ٢٥) :



شكل رقم ٢٥ . أعراض الإصابة بمرض الطاعون المتسبب عن بكتيريا *Yersinia pestis*.

في بعض الحالات يمكن أن يتوجه الميكروب مباشرة إلى تيار الدم وهذا يسمي Septicemic plague وهذا يحدث بعد أن تتكون الأورام في الغدد الليمفاوية وتؤدى إلى الموت قبل تشخيص المرض . إتضح من منحنى الموت mortality figure حدوث موت

لشخص من كل ٣ أفراد مصابين بالـ plague ويصل معدل الفقد في أوربا إلى ٢٠ مليون وربما يصل إلى ٤٠ مليون على المستوى العالمي . الفاكسين المتاح يجب أن يتم تعاطيه للأفراد الذين يتعاملون مع الحيوانات المصابة ، ومع ذلك فهو ليس فعال بدرجة كاملة . النقاط السابقة تجعل بكتيريا *Yersinia pestis* تستخدم كوسيلة من وسائل الإجرام البيولوجى .

٣- مرض الكوليرا: ينشأ مرض الكوليرا عن ميكروب *Vibrio cholerae* الموضح في الشكل التالي (شكل ٢٦) ، وهو ميكروب سالب لجرام و comma-shaped .



شكل رقم ٢٦. يوضح صورة ميكروسكوبية لشكل ميكروب الـ Vibrio cholerae المسبب لمرض الكوليرا.

يعيش ميكروب الكوليرا حرا في المياه ويمكن أن يعيش على الطحالب لبعض الوقت ويسبب مرض الكوليرا في الإنسان . يفرز ميكروب الكوليرا مادة سامة فعالة تحدث خلل في ميكانيكية الإنتقال عبر الأغشية الخلوية ، تخترق الأنسجة متسببة في دخول كميات كبيرة من الماء والكلوريد والصوديوم إلى القناة الهضمية . تتمثل أعراض المرض في قلق وضيق وصداع وإسهال حاد يسمى "rice water stool". سجلت الحالات الوبائية للكوليرا كما يلي : الحالة الأولى خلال الفترة من ١٨١٧ — ١٨٢٣، الثانية من ١٨٢٩ — ١٨٥١، الثالثة من ١٨٥٢ — ١٨٥٩، الرابعة من ١٨٣٦ — ١٨٧٩،

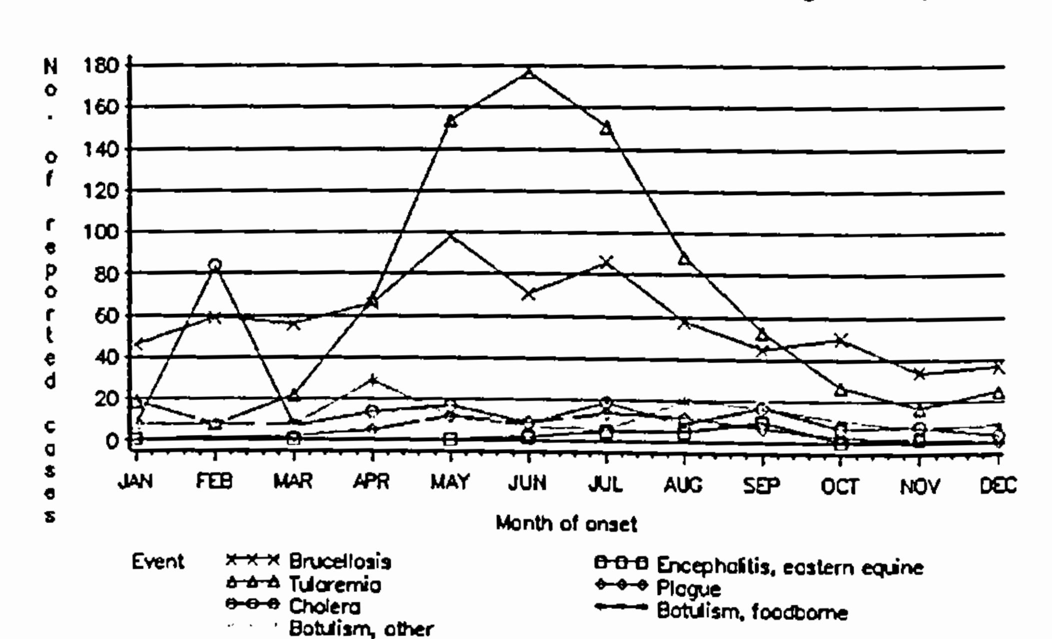
الخامسة من ١٨٨١ — ١٨٩٦، السادسة ١٨٩٩ — ١٩٢٣، السابعة من ١٩٦١ — ١٩٧٠ ، وتتسبب الحالات الوبائية للكوليرا في موت آلاف من البشر . مات بسبب الكوليرا في عام ١٩٤٧ عدد ٢٠,٠٠٠ من بين ٣٠,٠٠٠ شخص مصابين بالكوليرا في مصر ، ومع التقدم الذي حدث حتى الآن في مجال الطب إلا أن الكوليرا لا زالت عامل موت قوي . الشكل التالي (شكل ٢٧) يوضح الحالات المرضية المتعلقة بالإجرام البيولوجى خلال الفترة من ١٩٩٢ — ١٩٩٩ في الولايات المتحدة الأمريكية ومنه يتضح أن :

١- أعلى المعدلات المرضية نتجت عن Tularemia ثم تلاه Brucellosis .

٢- أعلى معدلات الإصابة بمعظم الأمراض حدثت في مايو، يونيو، يوليو .

٣- أعلى معدلات الإصابة بالكوليرا حدثت في شهر فبراير .

Bioterrorism-Related Diseases, United States , 1992–1999
(Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA)

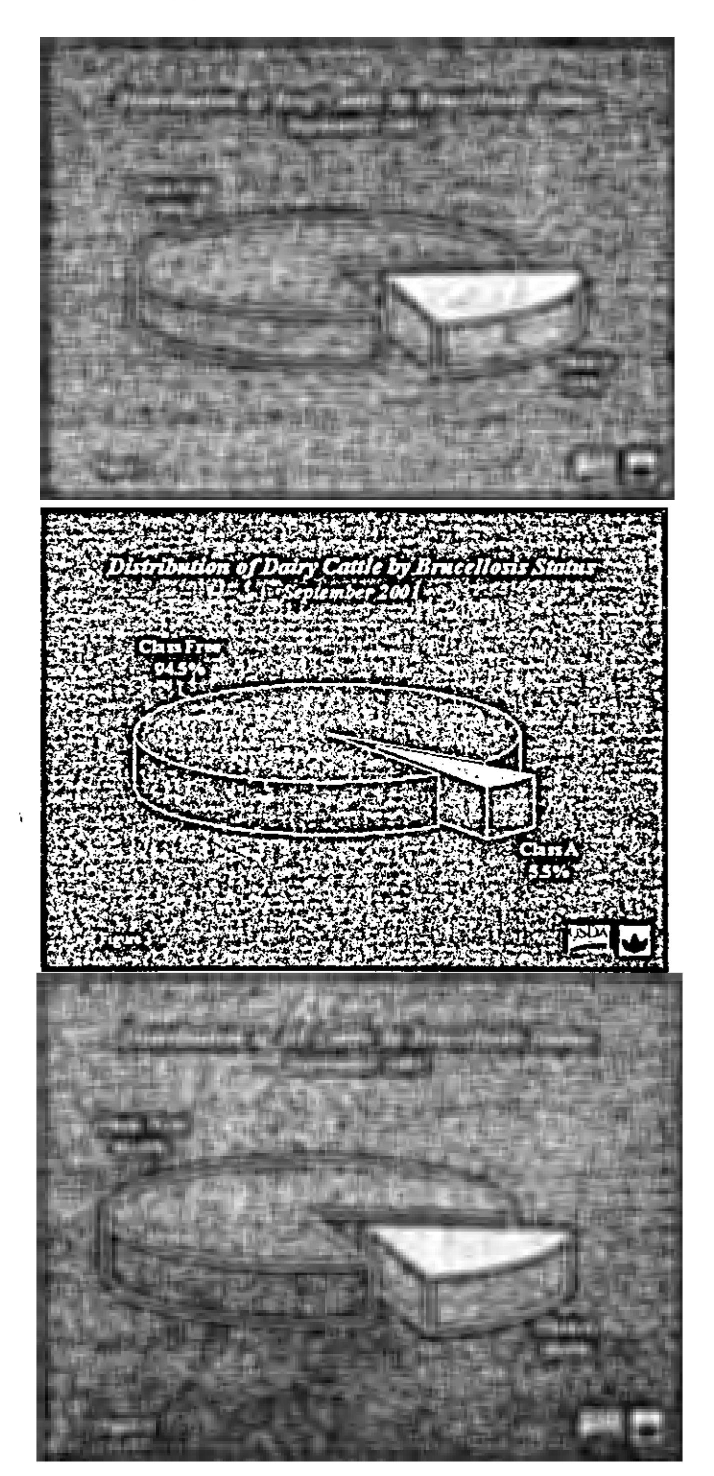


شكل رقم ٢٧. يوضح الحالات المرضية المتعلقة بالإجرام البيولوجى خلال الفترة من ١٩٩٢ — ١٩٩٩ في الولايات المتحدة الأمريكية .

٤ـ مرض البروسيلا :

هو مرض معدي تسببه البكتيريا من جنس *Brucella* في العديد من الفقاريات مثل الماعز والأغنام والماشية والإبل....... إلخ ، يصاب الإنسان بهذا المرض إذا حدث إتصال مباشر بالحيوانات المصابة أو بمنتجاتها الملوثة بهذه البكتيريا . أعراض هذا المرض تشبه أعراض الإنفلونزا كما توجد حالات إصابة للجهاز العصبي المركزى وربما للأغشية المبطنة للقلب والصدر . بالرغم من أن هذا المرض ليس شائعا في الولايات المتحدة الأمريكية إلا أنه كل عام يحدث موت لعدد يتراوح من : ١٠٠ — ٢٠٠ حالة.

يعتبر هذا المرض شائعا في الدول التي تكون برامج مكافحة أمراض الحيوان بها غير ذى كفاءة في الحد من أمراض الحيوان . تنتقل Brucellosis إلى الإنسان بواحد من ٣ طرق : أكل أو شرب أطعمة أو مواد ملوثة بالـ *Brucella* ، إستنشاق هذا الميكروب ، دخول هذه البكتيريا من خلال الجروح إلى الجسم . معظم حالات الإصابة تحدث من أكل أو شرب منتجات الألبان الملوثة . خاصة عندما تكون مصادر الألبان من الحيوانات (الماشية ، الماعز ، الأغنام ، الإبل) مصابة بالمرض ، بالتالي سيكون اللبن الناتج عنها ملوثا بهذه البكتيريا . علاج المرض الناتج عن *Brucella* صعب ولكن استخدام المضادات الحيوية الفعالة مثل doxycycline and rifampin لمدة ٦ أسابيع يمكن أن تحمى من الإصابة . حالات الموت الناتجة عن الإصابة بالـ *Brucella* أقل من ٢ ٪ . الصور التالية في شكل رقم (٢٨) توضح معدلات إصابة ماشية اللحم ثم ماشية اللبن ، ثم الماشية ككل بالـ *Brucella* في الولايات المتحدة الأمريكية .



شكل رقم ٢٨. يوضح معدلات إصابة ماشية اللحم ثم ماشية اللبن ، ثم الماشية ككل بالـ*Brucella* في الولايات المتحدة الأمريكية .

حدث خلال العقد الماضي تقدم علمي في علم البيولوجيا الجزيئية وعلم المناعة أدى إلى تطوير الإستراتيجيات المبتكرة للتطعيم ، واحد من هذه الإستراتيجيات هو إنتاج نباتات قادرة على التعبير السريع في إستجابة جهازها المناعى وهو ما يعرف بالـ immunogenic antigens ، البروتينات الأنتيجينية الناتجة من النباتات antigenic proteins قد أخرت أو منعت بداية المرض في الحيوانات وقد كانت آمنة وفعالة في التجارب الطبية الإنسانية . باحثوا AAES researchers إكتشفوا طرق لإستعمال البروتين الأنتيجينى antigenic proteins في عملية التطعيم للدواجن ضد العدوى بميكروب البروسيلا Infectious bursal disease (IBD) . العدوى بميكروب البروسيلا وهو مرض مهم من الناحية الإقتصادية لقطعان الدواجن التجارية حول العالم ، له شكلان إكلينيكيان مميزان يعتمدا على العمر الذي تصاب فيه الدواجن بالميكروب ، إذا أصيبت الدواجن القابلة للإصابة قبل ٣ أسابيع من العمر فإن الدواجن حينئذ سيحدث تثبيط لجهازها المناعى بسبب المرض ، والذي يؤثر على bursa of Fabricius وهو جهاز المناعة في الدواجن المسئول عن إنتاج المضادات الحيوية ، هذه الدواجن حينئذ ستصبح أكثر قابلية للإصابة بالمسببات المرضية وتكون لديها قابلية ضعيفة للتطعيم . وإذا أصيبت الدواجن القابلة للإصابة بعد ٣ أسابيع من العمر فإنها تصبح لديها أعراض إكلينيكية من المرض . هذه القطعان ستوجد بها زيادة في الحالات المرضية والفناء المتزايد . وبالإضافة إلى ذلك فإن مناعة الدجاج تتعلق بالعمر chickens have an age-related immunity ، الدواجن الأكبر من ١٦ أسبوع من العمر لا يوجد بها تعبير وظيفى لجهاز المناعة المتعلق بإنتاج المضادات الحيوية ولذلك فإنها تصبح غير قابلة للإصابة بالميكروب المسبب لمرض البروسيلا . السيطرة على العدوى بميكروب البروسيلا في صناعة الدواجن تم إنجازها نموذجيا بزيادة الأمان الحيوي وتصريف المجاري واللقاحات ، اللقاحات التجارية على أية حال ليست فعالة بدرجة كافية ، وبعض المنتجات الضعيفة يمكن أن تسبب كميات محددة من كل من أشكال المرض في الدواجن القابلة للإصابة ، الجين الذي يشفر إلى الجزء الخاص بالمناعة immunogenic portion لفيروس إنفلونزا الطيور تمت كلونته في النبات وغذيت عليه الفئران ، هذه الفئران تكون بها حينئذ أجسام مضادة طبيعية ضد

فيروس الإنفلونزا ، وعندما واجهت الفئران الفيروس الفتاك فإن الفئران المحصنة بالتغذية على النباتات المعدلة وراثيا إنخفض بها معدل حدوث المرض إذا ما قورنت بالفئران التي تمت تغذيتها على نباتات غير معدلة وراثيا non-transgenic plants . ميكروب البروسيلا صنف ضمن العائلة Birnaviridae family والتي تتميز بوجود جينوم من الحامض النووى RNA مزدوج bisegmented double-stranded RNA genome ، تم التأكيد بأن الجين VP2 gene هو انتيجين الوقاية الرئيسي للعائل ضد الفيروس المسبب لمرض البروسيلا ، التصنيف المميز للـ VP2 protein شجع من أبحاث إستخدامه في لقاحات الوحدات الثانوية المختلفة ، والتي تحتوى فقط على جزء من جين IBDV gene والتي سوف لن تنتج فيروسات معدية كاملة ويتضمن ذلك بكتيريا القولون والخميرة ، bacculovirus ، poxvirus ، الطيور ولقاحات الـ DNA vaccine . إستهلاك أو التغذية على نباتات معدلة وراثيا سوف لن يدمج جينات أجنبية إلى الدجاج ، ولذلك فإن التغذية على الطيور ستكون آمنة بدون خوف من إستهلاك الجينات الأجنبية .

5 - Botulinum Toxin as a Biological Weapon

تمثل Botulinum toxin سلاح إجرام بيولوجى رئيسى وذلك لمقدرته العالية على إحداث الموت كما يسهل نقله وإنتاجه . تنتج هذه المادة السامة عن بكتيريا لاهوائية تكون جراثيم إجبارية التطفل هي *Clostridium botulinum*، Botulinum toxin resulted from crystalline toxin يمكن إستنشاقها كما تؤدى إلى موت أكثر من مليون فرد .

٥- حمى الكي Q Fever :

ينشأ هذا النوع من الحمى عن بكتيريا *Coxiella burnetii* وهي من الأسلحة البيولوجية غير عالية الفعالية ، وهذه البكتيريا في شكلها الجرثومي تكون مقاومة للحرارة والضغط والجفاف والمطهرات antiseptics . هذه البكتيريا هي جزء من عائلة الريكتسيا family of Rickettsiaceae ولكنها في الحقيقة ليست Rickettsia . هذه البكتيريا هي عبارة عن طفيل إجباري يعيش بين الخلايا is an obligate

intracellular parasite ويوجد عادة محمول في الهواء ، تعتبر البكتيريا المسببة لحمى الكي ذات مقدرة مرضية ضعيفة حيث تظهر أعراضها على ٥٠٪ من المصابين ويظهر بهم إصابة عالية حيث يكون كائن واحد منها كافي لأن يسبب حمى الكي ، وتصنف حمى الكي بأنها تتبع الفئة Category B Agent من الأسلحة البيولوجية . لا تستطيع بكتيريا *Coxiella burnetii* أن تتكاثر خارج خلايا العائل بالانقسام الثنائي ، ويوجد لهذه البكتيريا طورين هما الطور الأول والطور الثاني ، ويمكن للبكتيريا أن تتحول من الطور الأول للطور الثاني بشكل غير قابل للنقض . أثناء الطور الأول تكون البكتيريا ملساء بسبب إحاطتها بكبسولة عديدة السكريات smooth lipopolysaccharide ، والطور الثاني هو الطور الخشن حيث لا يحيط به كبسولة عديدة السكريات organism has a rough LPS وهذا الطور يكون أقل قدرة مرضية في إحداث الإصابة .

تم التعرف على المرض ووصفه لأول مرة بواسطة البكتيريولوجي الاسترالي Australian bacteriologist السيد Edward Holbrook Derrick في عام ١٩٣٧ بمختبر الأحياء الدقيقة وعلم الأمراض بوزارة الصحة ، وسمى Derrick المرض بالحمى الغامضة لعمال المسلخ Q abattoir workers . لاحظ Derrick انتقال المرض بواسطة عدوى خنازير غينيا والفئران بدم ضحايا البشر المصابين بالمرض. وعندما قام Macfarlane Burnet بفحص عينات دم من السيد Derrick تعرف على الميكروب المسبب للمرض على أنه rickettsia .

وفي عام ١٩٣٨ عندما كان يدرس البكتيريولوجي الأمريكي Herald Rhea Cox أكتشف حمى الجبل الصخري وعزل منها مسبب الـ rickettsia المعروف بالـ Nine Mile Agent في مناطق من ولاية مونتانا ، وزرع المسبب المرضي في أجنة بيض الدجاج وبالتحديد في غشاء حويصلة المح . قام مدير المعهد الدولي للصحة السيد Rolla Dyer وأجرى اتصال بين المرض الأمريكي Nine Mile Agent مع الحمى الأسترالية Australian Q Fever ، وسمى المسبب المرضي لهذه الحمى بـ *Coxiella burnetii* ، وذلك بعد أن قام كل من Cox and Burnet بتربيع الارتباط في المناطق المسكونة بحيوانات المزارع والتي في الغالب تكون أكثر عرضة لحالات تفشي المرض ، وقد تم تمييز المرض بين القوات الأمريكية في الخليج الفارسي والصومال .

تاريخ حمى الكي كسلاح إجرام بيولوجي :

حمى الكي شأنها شأن الأسلحة البيولوجية الأخرى فهي شديدة العدوى وفي الغالب يتم انتشارها في الأجواء الغائمة ، ويمكن أن يتم تطهير المكان باستعمال ٠,٠٥٪ محلول هيبوكلورايد hypochlorite solution (1 tbps. bleach per gallon of water) ، وتم تطوير حمى الكي كسلاح بيولوجي بواسطة الترسانات arsenals البيولوجية الروسية والأمريكية ، وقد طور الدكتور Ken Alibek الاتصال المحتمل بين تفشي التيفوس بين القوات الألمانية في Crimea عام ١٩٤٣ ومشروع الأسلحة البيولوجية السوفيتي . اكتشفت حمى الكي سويا مع الجمرة الخبيثة ، غاز الخردل ، botulism، غاز السارين كسلاح في ترسانة الأسلحة البيوكيميائية التي طورتها الطائفة اليابانية في عام ١٩٩٥.

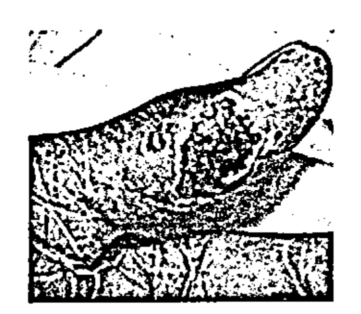
٦- حمى الأرانب Tularemia

هو عبارة عن مرض الحمى الذي يصيب الأرانب وتسببه بكتيريا *Francisella tularensis* ويصنف المرض على أنه حمى ويكون موقعها على الجلد وتؤدى إلى تقرح الأغشية المخاطية . البكتريا المسببة للمرض سالبة لصبغة جرام ويوجد منها نوعين هما Francisella tularensis tularensis (Jellison type A) and Francisella tularensis holarctica (Jellison type B) ، العزلة الأكثر شيوعا وإنتشارا بالولايات المتحدة الأمريكية هي Jellison type A tularemia وهي الأكثر قدرة على إصابة الأرانب والإنسان عن عزلة Jellison type B والتي توجد نموذجيا في المياه ، البعوض ، الثدييات المائية ، النوع type B أكثر شيوعا خارج الولايات المتحدة الأمريكية ، وهذه البكتيريا معدية جدا ، حوالي من ١٠ – ٥٠ كائن حى كافية لنقل المرض ، حوالي ٩٠ – ١٠٠٪ من العشائر المتعرضة لها يظهر عليها أعراض الإصابة بالمرض .

تاريخ حمى الأرانب

كانت بداية ظهور الإصابة بحمى الأرانب لأول مرة في العشائر البشرية في أواخر القرن التاسع عشر في الولايات المتحدة الأمريكية ، النرويج ، روسيا ، اليابان . كتب الطبيب الياباني Japanese physician Hachiro Ohara في بداية القرن العشرين أن

المرض الذي أثر على الأرانب هو الذي أثر على الذين أكلوا الأرانب . وسمى هذا المرض في اليابان بحمى الأرانب Yato-Byo or rabbit fever. وطبقا للتقارير أخذ الدكتور الياباني Ohara عينات من الدم من الأرانب المصابة وفركها على جلد زوجته فظهرت على جلدها تقرحات كبيرة (شكل ٢٩) وتطورت الأعراض المميزة لمرض حمى الأرانب ، وبذلك ربط الدكتور الياباني Ohara بين مرض حمى الأرانب الذي ظهر في اليابان وحالات مرض حمى الأرانب التي ظهرت في الولايات ووصفت بواسطة الأطباء في الولايات المتحدة الأمريكية .



شكل رقم ٢٩. أعراض الإصابة بمرض حمى الأرانب وهي عبارة عن ظهور تقرحات كبيرة على الجلد .

في عام ١٩١١ درس كل من George McCoy and Charles Chapin في الخدمات الصحية العامة بالولايات المتحدة الأمريكية كل من الجرذان والسناجيب الأرضية التي إعتقدوا بأنهما كانا قد أصيبا بالطاعون ، وإكتشفوا مرض منفصل كليا وعزلوا البكتيريا المسببة للمرض في سنجايب كاليفورنيا الأرضية . وسمى كل من McCoy and Chapin البكتيريا المسببة للمرض بالـ tularense نسبة إلى موقعها في مقاطعة Tulare بولاية كاليفورنيا بالولايات المتحدة الأمريكية والتي حدث بها مرض حمى الأرانب . وفي عام ١٩٢٨ ربط الدكتور Edward Francis الذى يعمل بالخدمات الصحية في الولايات المتحدة الأمريكية بين البكتيريا المسببة لمرض حمى ذبابة الإبل وبين البكتيريا التي إكتشفها من قبل الأطباء اليابانيين McCoy and Chapin. وأعيد تسمية البكتيريا بـ *Francisella tularensis* بواسطة الدكتور Dr. Francis'. وأخيرا وصف الدكتور فرانسيز سبعة أنواع من المرض وفحص حالات

مختلفة تتضمن الإلتهاب السحائي والرئوى من حمى الأرانب بالإضافة إلى الحشرة الناقلة التي سهلت عملية إنتقال المرض ووجد حالات من التفشي الكبير للمرض المحمول بواسطة المياه قد حدثت في أعوام ١٩٣٠، ١٩٤٠ من القرن الماضي .

وفي عام ١٩٥٩ تم تصنيف تحت نوعين لبكتيريا *Francisella tularensis* وقد إكتشف ذلك بواسطة العلماء الروس ، النوع الأول هو type A والذي تم عزله من البشر ومن الأرانب في أمريكا الشمالية وهو أشد قدرة على إحداث الإصابة ، النوع الثاني هو النوع Type B الذي وجد أولا في أوربا وآسيا والذي لم يكن فتاك جدا بالبشر ولكن كان يسبب الوفيات الجماعية في الماء وعشائر الجرذان الحقلية . الإقتراح بتصنيف النوع الثالث الياباني من بكتيريا *Francisella tularensis* لم يتم تبنيه وذلك لإختلافات طفيفة بين السلالة اليابانية وسلالات بكتيريا tularemia الأخري . وقد صنف العلماء نوعين أخرين من بكتيريا *Francisella tularensis* موجودين في آسيا الوسطى وهي من البكتيريا المحمولة في الماء ، وبحلول عام ٢٠٠٧ تم عمل تصنيفات لتحت أنواع أخرى محتملة من بكتيريا حمى الأرانب تعتمد على تتابع 16S rRNA .

وبحلول عامى ١٩٦٦ — ١٩٦٧ حدث تفشي كبير للمرض الوبائي لحمى الأرانب وأثر على مناطق كبيرة من دولة السويد . وحدثت أكثر من ٢٧٠٠ حالة إصابة بال *Francisella tularensis* من النوع بي type B . أنشطة العمل المزرعي مثل رمى القش (التي تلوثت بفعل فئران الحقل المريضة) خلال التدفئة الشتوية مما أتاح إمكانية إصابة البشر . وتسبب تفشي الإصابة في ظهور ١٤٠ حالة إصابة على الأقل ناتجة عن إستنشاق tularemia . في نهاية الصيف وبداية فصل الخريف إنتشر الباعوض الناقل للمرض بسرعة ، وبالإضافة إلى ذلك حدث إرتباط بين القطط وإنتشار مرض حمى الأرانب ، وعلى الرغم من العدد الكبير للإصابات لم تحدث وفيات ، وقد تفشي المرض مرة أخرى في عام ٢٠٠٠ في السويد وتم الإبلاغ عن أكثر من ٤٠٠ حالة إصابة . وقد تفشي المرض أيضا في فنلندا في عام ٢٠٠٢ وقد تم الإبلاغ عن أكثر من ٧٠٠ حالة إصابة في كوسوفو .

في الولايات المتحدة الأمريكية لا يزال مرض حمى الأرانب مرض وبائي وقد

حدث تفشي للمرض في عام ١٩٧٨ وفي صيف عام ٢٠٠٠ ظهرت ١٥ حالة من حمى الأرانب في مزرعة " عنب مارثا " كان من بينها ١١ حالة وبائية وحالة واحدة كانت الضحية fatality ، وقد هربت باقي الحالات من القابلية للإصابة بالمرض .

يعود تاريخ استخدام مرض حمى الأرانب في الأسلحة البيولوجية إلى الحرب العالمية الثانية ، وقد قرر خبراء منظمة الصحة العالمية في عام ١٩٦٩ أن ٥٠ كيلوجرام من *Francisella tularensis* قد تم رشها على مدينة يقطنها ٥ مليون ساكن والتي تسببت في ٢٥٠,٠٠٠ حالة إصابة ، ١٩,٠٠٠ ضحية وقد ظهرت الأعراض الحادة للمرض خلال ٣ — ٥ أيام من التعرض للمسبب المرضي ، مرض حمى الأرانب صعب التشخيص وتشخيصه غير كافي في أغلب الأحيان في الظروف الطبيعية ، عملية عزل البكتيريا المسببة للمرض والتعرف عليها تستغرق عدة أيام ، وقد قرر مركز مكافحة الأمراض الأمريكي أن حمى الأرانب من النوع tularemia as a Category A هي التي تستخدم في مجال الأسلحة البيولوجية biological weapons agent وتستخدم بفاعلية في هذا الإطار لسهولة رشها والجرعات المنخفضة منها تصيب حوالي ١٠ كائنات وتؤدى أحيانا إلى الموت ، وبينما لا تكون البكتيريا جراثيم إلا أنها تعيش لمدة عدة أسابيع على درجات حرارة منخفضة ، في التربة الرطبة والماء والقش ومخلفات النباتات والحيوانات ، وينتج عنها معدلات منخفضة من الموت .

تعالج حالات مرض حمى الأرانب بالمضادات الحيوية والتي تشمل streptomycin, gentamicin, doxycycline, and ciprofloxacin ويؤدى هذا العلاج إلى خفض معدل الموت بالمرض إلى أقل من ٢٪ ، وقد تم عمل تطعيم للمرض tularemia vaccine باستخدام السلالة الحية المضعفة من the Live Vaccine Strain (LVS) of *F. tularensis* والتي تم إعدادها في الإتحاد السوفيتي السابق وإنتقلت منه إلى الولايات المتحدة الأمريكية في عام ١٩٥٦ ، هذا الفاكسين يقي من الجرعات المنخفضة من الرش وجزئيا يقي من الجرعات العالية المرشوشة من *F. tularensis* .

ينتقل المرض بأحد الطرق التالية : عضات arthropods المصابة، الأنسجة والسوائل الحيوانية المصابة، الاتصال المباشر بالكائنات المصابة أو تناول ماء أو غذاء ملوث ، استنشاق البخاخات المعدية .

أدت عسكرة الهندسة الوراثية للكائنات إلى تكوين كائنات فائقة التحمل للظروف البيئية وفائقة المقاومة للعلاجات الطبية وذات قدرة فائقة على إحداث الموت ، لذا يجب أن أخذ الحذر الكبير من هذه الأسلحة من منظور الحد منها ومنع انتشارها ، خاصة وأن التطورات العلمية والتقنية في مجال الهندسة الوراثية قد أتاحت من إمكانية تطوير أسلحة مبتكرة ، صممت الأنواع الجديدة من هذه الأسلحة من سيناريوهات الحرب والنزاعات الدولية ، فلا شك أن هناك تطوير محتمل يحدث للأسلحة البيولوجية التي يتم إعدادها في معامل سرية بغرض أنشطة تخريبية .

إن تاريخ الأسلحة البيولوجية هو تاريخ قديم تقريبا كتاريخ الحرب نفسها . عملية تطوير أو تكوين الأسلحة البيولوجية لا يلزمها بالضرورة هندسة وراثية لأن بعض هذه الأسلحة مثل smallpox, plague and anthrax هي عادة تسبب الموت بدرجة كبيرة جدا تحت الظروف الطبيعية .

أعلى عشرة أسلحة بيولوجية في الخطورة Top 10 Biological Weapons

١- Smallpox :

يسببه فيروس variola virus وهو يسبب معدلات موت تقدر بحوالي ٣٠٪ ، ينتقل المرض بالتلامس المباشر بجسم الأفراد المصابة أو بسوائل جسم الأفراد المصابة و الجلد ، يمكن أن يحمل الفيروس جوا في البيئات المغلقة، وقد أجرت منظمة لصحة العالمية تطعيم جماعي ضد هذا الفيروس في عام ١٩٦٧.

٢- الجمرة الخبيثة

المسبب المرضي هو بكتيريا *Bacillus anthracis* ، وقد تم التعرف عليها لأول رة عندما كان هناك خطابات تحتوى على بودرة غير معروفة أرسلت إلي مكاتب وسائل إعلام مجلس الشيوخ الأمريكي في خريف عام ٢٠٠١، وقد تبين أن هذه لبودرة في الحقيقة هي عبارة عن جراثيم بكتيريا *Bacillus anthracis* وأدت إلى موت خمسة أشخاص وإصابة ٢٢ آخرين . انتقلت معظم حالات الجمرة الخبيثة عن طريق

تلامس الجلد بجراثيم البكتيريا واستنشاق هذه البودرة يؤدى في الغالب إلى الوفاة حيث تصل الجراثيم في هذه الحالة إلى الرئة والخلايا المناعية والتي ستحملها إلى الخلايا الليمفاوية ، وهناك ستتكاثر الجراثيم ويتحرر عنها السموم وتحدث أعراض مفزعة حينئذ . وينتج عن استنشاق جراثيم anthrax موت بمعدل ١٠٠٪ ، وتحت الرعاية الطبية يمكن أن ينخفض معدل الموت إلى ٧٥٪ .

٣- الطاعون Plague

يسبب الطاعون الموت الأسود Black Death ، هذا المرض الذي حطم نصف سكان أوربا في القرن الرابع عشر . وبالرغم من ذلك لقد كان الطاعون قبل سبعة قرون يسبب رعب الموت الأسود ولا يزال حتى الآن . يسبب الطاعون بكتيريا *Yersinia pestis* ، ويوجد نوعين من سلالات البكتيريا الرئيسية المسببة للمرض هما pneumonic and bubonic . النوع Bubonic ينتشر بواسطة عضات البراغيث المصابة وكذلك من شخص لأخر من خلال سوائل الجسم ، إذا لم يعالج المصابين بالطاعون خلال أول ٢٤ ساعة سيموت منهم ٧٠ ٪ . أما النوع Pneumonic plague فإنه يكون محمول في الهواء بواسطة السعال والعطس والاتصال وجها لوجه ، ضحايا الطاعون أنفسهم إما أحياء أو موتي . ولقد أثبت ذلك التاريخ مرارا وتكرارا . أسقطت اليابان في عام ١٩٤٠ أكياس البراغيث المصابة خارج الطائرات في الصين مما تسبب في وباء هائل . اليوم يتوقع علماء الأوبئة أن يستخدموا الطاعون كسلاح على شكل بخاخة الأمر الذي يؤدى إلى تفشي الطاعون في حالة وبائية ، فالآفات المؤسسة على أساس إحداث الهجمات بكميات بسيطة من السلاح البيولوجي تعتبر أشد خطورة على المجتمعات . لا يوجد فاكسين للطاعون ، ومع ذلك فإن معدل الموت به يمكن أن يقل عن ٥٪ إذا تمت المعالجة الصحيحة .

٤- حمى الأرانب Tularemia

يشبه معدل الموت بحمي الأرانب معدل الموت بمرض الطاعون فهو حوالي ٥٪ . وقد رصد الإتحاد السوفيتي السابق ١٠,٠٠٠ حالة إعياء بحمى الأرانب في عام ١٩٤١ ورصد في العام التالي ١٩٤٢ حالة ، وصل هذا العدد إلى ١٠٠,٠٠٠ حالة أثناء الحصار الألماني لـ Stalingrad .

في الحقيقة ، طور أحد الباحثين السوفيتيين في مجال الأسلحة البيولوجية وهو السيد Ken Alibek فاكسين من سلالة مقاومة لحمى الأرانب للسوفيتيين قبل عودته للولايات المتحدة الأمريكية في عام ١٩٩٢ . لذلك يمكن الوقاية من هذا المرض باستعمال الفاكسين والعلاج بالمضادات الحيوية ، وعند استخدام البكتيريا المسببة للمرض في صورة رش فإنها تنتشر بسرعة كبيرة بين البشر والعوائل الحيوانية .

٥- حمى إيبولا النزفية Ebola Hemorrhagic Fever

هي مرض فيروسي يسببه فيروس Ebola virus وهو واحد من أكثر الفيروسات المسببة للحمى النزفية ، وفيروس قاتل موثق بشكل جيد . تتضمن الأمراض والأعراض السيئة لهذا الفيروس نزيف غزير، ولقد أشتهر الفيروس في أواخر السبعينات عندما انتشر عبر زائير والسودان بسرعة فقتل مئات من البشر . ينتقل الفيروس بملامسة سوائل الجسم للأفراد المصابة أو الدم .

٦- لفحة الأرز Rice Blast

الأسلحة البيولوجية ليس المقصود بها وضع الإنسان فقط كهدف لها ، فيوجد عدد من الأسلحة البيولوجية تهدف إلى تحطيم الإمدادات الغذائية للإنسان كإستراتيجية عسكرية . أحد الأغذية المستهدفة هو محصول الأرز ، ومرض لفحة الأرز يسببه فطر *Pyricularia oryzae* وهو يسبب تبقعات رمادية على الأوراق ، تحتوى هذه التبقعات على آلاف من جراثيم الفطر ، وبسرعة جدا تتضاعف هذه الجراثيم وتنتشر مثل الحريق الهائل على النباتات ، وتؤدى إلى خفض في إنتاج المحصول . وبالنسبة للباحثين في القطاع الزراعي يمكن أن يواجهون هذه المشكلة بتربية أصناف من الأرز مقامة للمسبب المرضي breeding resistant plants، ولكن مع لفحة الأرز rice blast ستواجه الباحث مشكلة أخري ، ألا وهي أن الفطر ليس سلالة واحدة ، ولكن يوجد منه ٢١٩ سلالة مختلفة ، ولا توجد إمكانية أو فرصة لتربية نباتات مقاومة لـ ٢١٩ سلالة من الفطر المسبب للمرض .

٧ـ طاعون الماشية Rinderpest

إذا كان الإنسان من آكلي اللحوم وليس في الواقع من محبي الأرز فإن هناك أسلحة بيولوجية تؤكد استخدام اللحوم كأسلحة قاتلة . أثناء القرون الوسطى أطلقت إمبراطورية خان Khan لمنغوليا العنان بطريقة ما عن سلاح بيولوجي هائل أثناء احتلاله لأوربا . يؤدى مرض rinderpest الذي يشكل طاعون الماشية والذي لا يزال معروف حتى اليوم ، وهو مرض يسببه الفيروس المرتبط بالحصبة ويؤثر على الماشية والحيوانات المجترة الأخرى مثل الثور والعنزات والزرافات . استعمل خان Khan طاعون الماشية كسلاح بيولوجي بالصدفة ، لكن الدول الحديثة تبحث استعمال طاعون الماشية كسلاح بيولوجي ضد الماشية بشكل متعمد .

٨ـ سموم Botulinum Toxin

هذه بكتيريا مميتة في شكلها المحمول بواسطة الهواء وهي عديمة اللون وعديمة الرائحة كلية ، إذا تم استنشاق الهواء المحتوى على السموم فإن الفرد المستنشق لا يعرف بأي طريقة أن هذا الهواء ملوث . وبعد ١٢ – ٣٦ ساعة ستبدأ تظهر الأعراض وهي عبارة عن الرؤية المشوشة وصعوبة البلع . وحينئذ سيكون الأمل الوحيد هو مضاد لهذا التسمم الفيروسي ، وإذا لم يحصل الفرد على العلاج قبل أن تتقدم الأعراض سيبدأ الشلل . ويبدأ بإصابة العضلات أولا ثم الجهاز التنفسي ، ويمكن أن يؤدى إلى القتل في ظرف ٢٤ – ٧٢ ساعة ، ولذلك فهو واحد من ست أسلحة بيولوجية تتبع الفئة (أ) .

٩ـ فيروس Nipah Virus

عادة لا تبقي الفيروسات بنفس حالتها ولكنها يمكن أن تتأقلم وتتطور من خلال حدوث طفرات بها وبذلك تنشأ منها سلالات فيروسية جديدة ، سميت هذه الفيروسات بهذا الاسم نسبة إلى منطقة Nipah في ماليزيا . حيث أن تفشي الفيروس في منطقة نياف في ماليزيا في عام ١٩٩٩ أدى إلى قتل ١٠٥ فرد وإصابة ٢٦٥ . وحتى اليوم لم يتم تقرير انتقاله من إنسان لإنسان ، حيث لا زالت طريقة انتقاله غير معروفة ، وهذا

الفيروس يتبع الفئة ج من الأسلحة البيولوجية Category C biological weapon . حاليا لا توجد أي دولة معروف عنها امتلاكها لهذا الفيروس كسلاح بيولوجي . يحدث هذا الفيروس معدلات موت حوالي ٥٠٪ .

١٠- فيروسات الوهم Chimera Viruses

التطور الطبيعي للفيروسات والبكتيريا لا تحدث لقتل البشر عمدا . وعلى أية حال عندما يتم دمج التركيب الوراثي للفيروسات والبكتيريا الخطرة في عقول البشر المبدعة لإيجاد الطرق لتحطيم أناس آخرين ، فبلا شك سيتم الحصول على الرعب المستحيل في متناول اليد . فعندما تفشي هذا الفيروس في زيمبابوى فإنه يجلب حقيقة وجود مختبرات للكائنات الحية الدقيقة الخطرة المتغيرة وراثيا لا زالت تحدث في عالمنا . فلقد أكتشف الوراثيين طرق دمج عدة فيروسات لزيادة قدرتها المرضية ومن ثم استخدامها كأسلحة بيولوجية . وقد أجرى الإتحاد السوفيتي السابق مشروع Chimera Project في أواخر عام ١٩٨٠ للبحث عن حيوية دمج عدة فيروسات في فيروس واحد مثل دمج combining Ebola and smallpox into one super virus . الفيروسات الجديدة المستحدثة وراثيا ستحدث مخاطر كبيرة في حياة البشر وستتسبب في نوعين على الأقل من الأمراض الفيروسية في البشر .

عسكرة الهندسة الوراثية للأسلحة البيولوجية

تحرص الدول التي تعمل في مجال الأسلحة البيولوجية علي التخلص من الفاكسينات التي تستخدم في مواجهة وسائل الإجرام البيولوجي ، وذلك بإنتاج وبناء سلالات جديدة مهندسة وراثيا من الأسلحة البيولوجية biological weapons agents تتصف بقدرتها العالية على إحداث الموت ، ويأتي هذا العمل على قمة الحدث في مجال الأسلحة البيولوجية . لذلك يمكن استخدام هندسة الجينات في توسيع ترسانة أسلحة الحروب البيولوجية الكلاسيكية، فباستخدام الهندسة الوراثية يمكن إنتاج سلالات من البكتيريا مقاومة للمضادات الحيوية أو للفاكسينات ، كما يمكن أن تكون السلالات الجديدة أكثر سمية ، صعبة الاكتشاف، أكثر ثباتا تحت الظروف البيئية

المختلفة . باستعمال الطرق الوراثية والتي تعد إجراءات قياسية في آلاف المختبرات حول العالم فإن أسلحة الحروب البيولوجية يمكن تصنيعها بسهولة لتكون أكثر فتكا ، يصعب اكتشافها ، تكون أكثر فعالية ، سهلة الاستخدام اليدوي . يدرك الخبراء العسكريون بشكل مثالي خطورة الأسلحة البيولوجية المهندسة وراثيا كما تقيس ذلك دفاعاتهم التقليدية مثل طرق الكشف عنها أو اللقاحات التي يستخدمونها ضد هذه الأسلحة، والتي تنحرف بسهولة بواسطة الميكروبات المصنعة بطرق وراثية . يعتبر التطوير السريع لهندسة الجينات هو واحد من القوة الدافعة لتقوية اتفاقية الأسلحة البيولوجية ، كما تم تأسيس ذلك بأنظمة التحقق .

المثال الأول: البكتيريا المسببة لأعراض غير عادية

حقن الباحثين في بلدة Obolensk القريبة من موسكو جين داخل بكتيريا *Francisella tularensis* التي تسبب مرض حمى الأرانب المعروف عنها أنها واحدة من الأسلحة البيولوجية . الجين الذي تم إدخاله في البكتيريا ينتج مادة beta-endorphin، وهي مخدر إنساني ذاتي النشوء والذي يسبب تغيرات في سلوك الفئران عندما يتم إصابتها أو عدواها بالبكتيريا المعدلة وراثيا . وطبقا للنتائج المنشورة في هذا الإطار فإن جين endorphin gene لم يتم إدخاله إلى سلالة أساسها معدية was not introduced into a fully virulent strain، ولكن تم إدخاله أصلا في سلالة الفاكسين vaccine strain . وإذا تم حقن هذا الجين داخل بكتيريا *Francisella tularensis* المعدية فإن الضحايا لن تظهر عليهم الأعراض المعتادة لمرض حمى الأرانب ، ولكن ستظهر عليهم أعراض غير عادية والتي سيصعب أو يحجب تشخيصها مما سيؤخر من العلاج .

المثال الثاني: نقل العامل المميت إلى بكتيريا القناة الهضمية الضارة في الإنسان

أمكن باستخدام الهندسة الوراثية في السابق إنتاج بكتيريا ضارة مميتة كسلاح بيولوجي بواسطة إدخال الجينات المميتة deadly genes إليها من كائن عالي في القدرة المرضية highly pathogenic organism . وقد تم إجراء ذلك بواسطة الباحثين الأمريكان في مطلع عام ١٩٨٦. والذين عزلوا الجين المميت من بكتيريا الجمرة الخبيثة

Bacillus anthracis وتم إدخاله في بكتيريا القولون *Escherichia coli* وهي بكتيريا تعيش في القناة الهضمية وغير مؤذية عادة ، وقد وجد فريق الباحثين أن العامل المميت كان نشط في بكتيريا القولون وأحدث نفس قدرته المرضية المميتة كما كان في بكتيريا الجمرة الخبيثة .

المثال الثالث : إنتاج بكتيريا مقاومة للمضادات الحيوية من سلالات بكتيريا الجمرة الخبيثة وبكتيريا حمى الأرانب

غالبا ما تستخدم المقاومة للمضادات الحيوية كواسمات جزيئية في تجارب الهندسة الوراثية ، بينما يمكن أن تستخدم العديد من نفس جينات المقاومة للمضادات الحيوية في تصنيع الأسلحة البيولوجية الأكثر خطورة مما يجعل هذه الأسلحة أقل قابلية للعلاج by making agents less treatable. أي تجربة مع الأسلحة البيولوجية باستخدام جينات المقاومة للمضادات الحيوية تكون لها إمكانية هجومية قوية، حتى إذا دخلت ضمن سياق أبحاث الدفاع، وعلى الرغم من هذه المشكلة الواضحة إلا أنه توجد قائمة طويلة من التجارب المشكوك فيها هي كالتالي :

زرع الباحثين العسكريين الألمان التابعين لـ *Santitaetsakademie der Bundeswehr* في ميونخ بكتيريا مهندسة وراثيا من تلك المسببة لمرض حمى الأرانب genetically engineered *Francisella tularensis* subsp.*holarctica*، حيث حقنوا بتلك البكتيريا جين المقاومة للمضاد الحيوي تتراسيكلين. وحديثا استخدم الباحثين الإنجليز في مدينة بورتون بالمملكة المتحدة جينات المقاومة للمضادات الحيوية في الدراسات الوراثية التي تجري على السلالات المعدية من بكتيريا الجمرة الخبيثة، وفي نهاية عام ١٩٨٠ تمكن الباحثين في جامعة Massaschussetts في Amherst من إدخال جينات المقاومة للمضادات الحيوية في بكتيريا الجمرة الخبيثة مما يجعلها أقل قابلية للعلاج بالمضادات الحيوية. كما يوجد العديد من الحالات الأخرى فيها قام الباحثين بمعهد باستير بباريس وفي المعمل الروسي في Obolensk بالقرب من موسكو من إدخال جينات المقاومة للمضادات الحيوية في بكتيريا الجمرة الخبيثة، كل هذه الأبحاث تزعم أنها أبحاث أساسية basic research، حيث استخدم فيها صفة

المقاومة للمضادات الحيوية كواسمات جزيئية، لكن من الواضح أن نفس العمل يجري تماما في تصميم وإنتاج أسلحة بيولوجية أكثر فعالية بالمقارنة بالسلالات الطبيعية لبكتيريا الجمرة الخبيثة.

المثال الرابع: بكتيريا الجمرة الخبيثة غير المرئية Invisible anthrax

نشرت نفس المجموعة البحثية الروسية بـ Obolensk في ديسمبر من عام ١٩٩٧ بحث في مجلة British scientific journal على مجهودات مماثلة لهندسة بكتيريا الجمرة الخبيثة وراثيا، بإدخال جينات جديدة في سلالات ممرضة تماما من بكتيريا الجمرة الخبيثة، وقد غير العلماء من إمكانية تعامل البكتيريا المهندسة وراثيا مع جهاز المناعة anthrax′s immunopathogenic properties بعمل anthrax vaccines غير فعالة ضد الأنواع الجديدة من السلالات المهندسة وراثيا new genetically-engineered types وحينئذ تكون السلالات المهندسة وراثيا مقاومة لهذا الفاكسين الخاص ببكتيريا الجمرة الخبيثة. وقد أنتج الباحثين الروس فاكسين جديد ضد السلالة الجديدة المهندسة وراثيا، وهذا بالطبع شيء هام جدا حيث يمكن استخدام الفاكسين الجديد في تطعيم الجنود ضد السلالة الجديدة من بكتيريا الجمرة الخبيثة، إن هذه الحالة توضح الإمكانية المخيفة لهندسة الجينات في مجال أبحاث الأسلحة البيولوجية biological weapons research.

المثال الخامس: الأسلحة البيولوجية المعدلة وراثيا بالـ Myelin Peptide المعروفة بـ GM Myelin Peptide Bioweapons

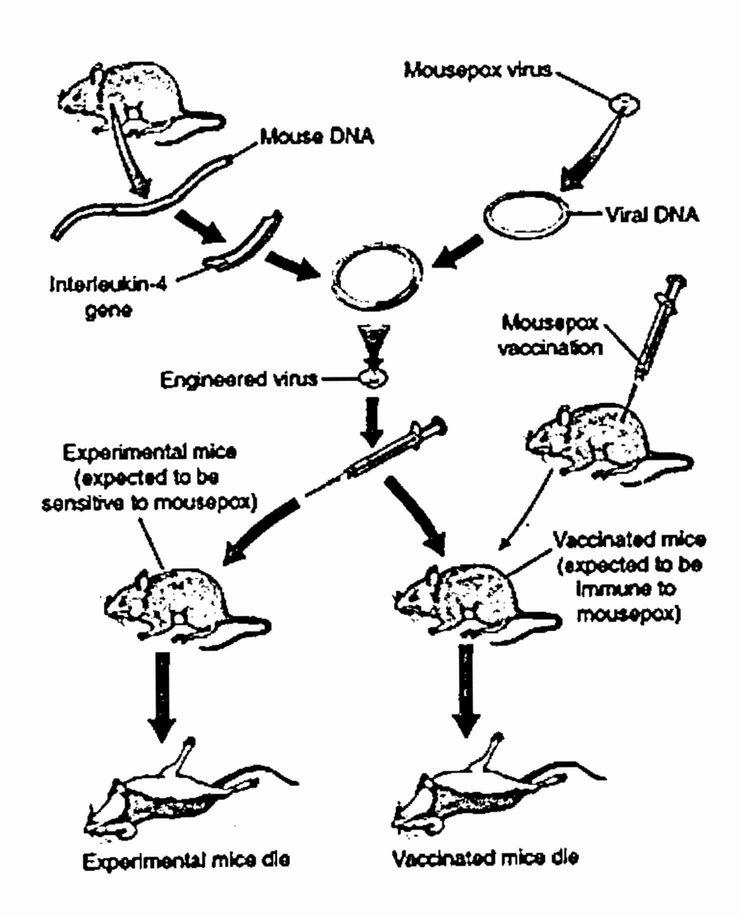
حيث أن الهندسة الوراثية للأسلحة البيولوجية تهدف إلى حقن جينات في المسببات المرضية لها القدرة على تحويل الجسم الإنساني للعمل ضد نفسه. الفكرة الأساسية أمام تطوير برامج الأسلحة البيولوجية المعدلة وراثيا gene-modified (GM) weapon هي محاولة حث جهاز المناعة الذاتي في الجسم على الاستجابة autoimmune response في الناس المصابين. الرد الذاتي القوى لجهاز المناعة الذاتي يصيب المصاب بصدمة ويؤدى إلى الموت، وقد حاول علماء روس حقن شظايا المادة الوراثية DNA fragments لجين myelin gene من الفئران في المادة البيولوجية

المرضة (السلاح البيولوجي) . بعد الإصابة بالسلاح البيولوجي من هذا النوع يتم إنتاج ببتيدات myelin peptides مما قد يحدث استجابة لجهاز المناعة الذاتي في المخ، مما يجعل جهاز المناعة في الجسم يهاجم ببتيدات الـ myelin الأمر ، مما يتسبب في إخماد الخلايا العصبية للمخ. عندما تم حقن شظايا جين myelin gene في بكتيريا *Legionella* bacteria التي تسبب مرض Legionnaires' disease وهو مرض مزعج ولكنه عادة لا يسبب الموت، وعندما تم عدوى الخنازير بالبكتيريا المذكورة المعدلة وراثيا، ظهر على الحيوانات في البداية أعراض مرض الإلتهاب الرئوى المعتدل، والذي تم شفاؤها منه بسرعة، بعد عدة أيام من الإصابة بدأت تظهر على الحيوانات أعراض تدمير المخ the animals began to exhibit symptoms of brain damage، وقد وصل تحلل المخ ومعدلات الموت إلى نسبة ١٠٠٪، أهمية هذه النتيجة تعكس إمكانية تخليق أسلحة بيولوجية مهندسة وراثيا GM bioweapons يجب الحذر منها.

المثال السادس: الأسلحة البيولوجية المعدلة وراثيا بالـ Interleukin-4

يشكل مقدار التهديد بواسطة الأسلحة البيولوجية المعدلة وراثيا والذي أصبح دليلا في فبراير من عام ٢٠٠١ عندما قرر العلماء الأستراليين بعض النتائج الغير متوقعة عن أي التجارب يمكن أن تكون حميدة. وقد اشترك الأستراليين في مشروع مكافحة الحشرات pest control project في محاولة منهم لإيجاد طريقة لمكافحة القوارض الكبيرة، وكانت تهدف تجاربهم في هذا الإطار إلى إعداد إناث عقيمة من خلال حث جهاز المناعة الذاتي على مهاجمة بيض هذه الإناث . واستخدموا في هذه العملية فأر ناقل للفيروس used as a vector the mousepox virus وهو فيروس وثيق الصلة بفيروس الجدري في الإنسان human smallpox (شكل ٣٠) ، وحقنوا جين من الفئران في mousepox DNA والذي يتحكم في إنتاج جزيئات interleukin-4، والـ interleukin-4 هو محفز قوى لاستجابة جهاز المناعة، وكان أمل الباحثين أن يحفز جهاز المناعة في الإناث ويجعله أكثر حساسية، مما يجعل إناث الفئران ترفض بيضها وتتعامل معه كجسم غريب، ولكن هذا لم يحدث بل حدث موت جماعي للفئران المصابة بالفيروس. الفئران في تجربة المقارنة والتي تم تطعيمها ضد mousepox والتي

كان يجب أن يكون لديها مناعة ضد العدوى ماتت هي الأخرى، وربما يرجع ذلك إلى أن جهاز المناعة في الفئران لم يعمل على المدى الطويل، حيث أن أجسامهم بعد العدوى بالفيروسات المعدلة وراثيا GM interleukin-4 mousepox لم تقم بالدفاع ضد الفيروس وفقدت المناعة كلية they had totally lost their immunity، الشكل التالي يوضح ذلك (شكل ٣٠) .

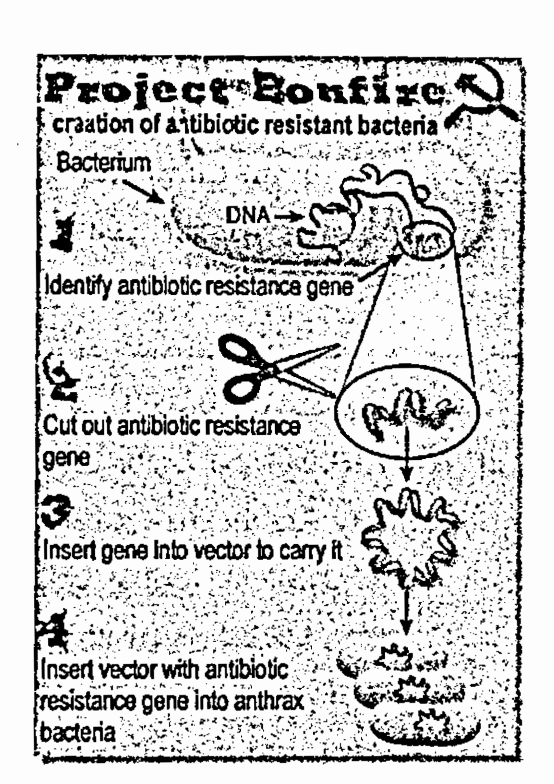


شكل رقم ٣٠. الاختراع الغير مقصود للمسببات المرضية المرعبة، والتي فيها تم إدخال جين interleukin-4 gene في المسبب المرضي مما عطل دفاع جهاز المناعة وجعل الفاكسينات أن تصبح عديمة الفائدة.

استخدام الهندسة الوراثية في تخليق أسلحة بيولوجية أكثر ضررا

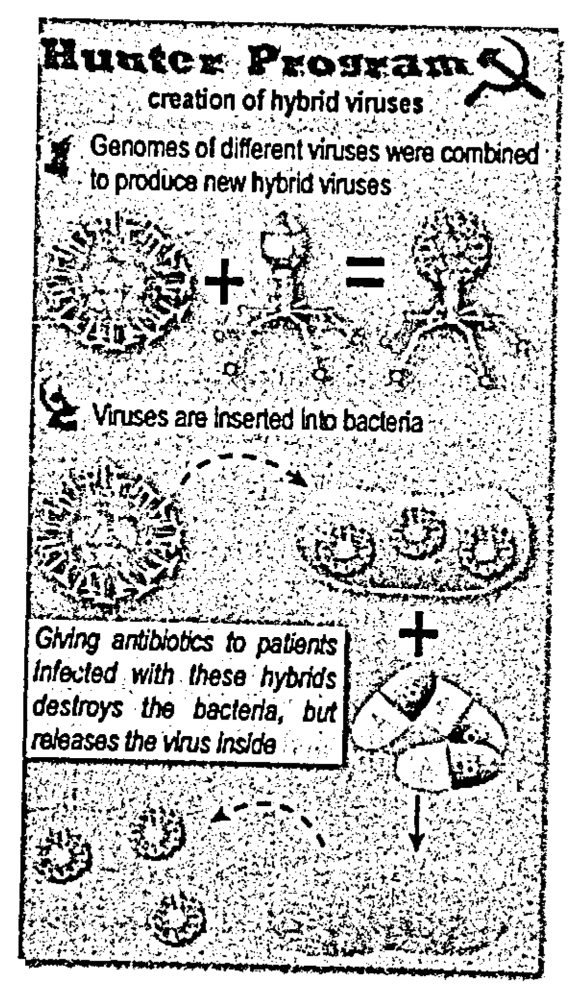
في الحالة الطبيعية يمكن أن تستخدم الفيروسات والفطريات والبكتيريا كأسلحة بيولوجية جيدة جدا، وأمكن استخدام الهندسة الوراثية في مزج الجينات بين الكائنات المرضة الأمر الذي أدى إلى ظهور كائنات جديدة أكثر ضررا. تحمل المعلومات الوراثية للكائنات المستخدمة كأسلحة بيولوجية على DNA أو في بعض الفيروسات على RNA. هذه المادة الوراثية تتكون من جينات والتي تكون مسئولة عن تشفير كل المعلومات الوراثية اللازمة لحياة وتضاعف الكائن المرض الدقيق. بعض هذه الجينات تعطى الكائن الدقيق قدرته المرضية organism's pathogenicity أو قدرته على إصابة الخلية النباتية أو الحيوانية. خلال الهندسة الوراثية فإن جينات القدرة المرضية pathogenicity genes يمكن تطويعها وراثيا أي نقلها بطرق الهندسة الوراثية إلى كائن أو كائنات أخري مما سيجعلها أكثر قدرة على الإصابة وأكثر مقاومة للعلاج الذي يستخدم ضدها. والشكل التالي (شكل ٣١) يوضح طريقة نقل جينات المقاومة للمضادات الحيوية إلى بكتيريا الجمرة الخبيثة.

خلال الحرب الباردة Cold War أدار الإتحاد السوفيتي عدة برامج لهجمات الحرب البيولوجية لتكوين ما أطلق عليه البق الممتاز Super Bugs، أحد هذه البرامج هو Project Bonfire والذي فيه تم العمل على تخليق بكتيريا مقاومة لعدد عشرة من المضادات الحيوية. تم هذا العمل بواسطة تحديد وقطع هذه الجينات المقاومة للمضادات الحيوية من عدة سلالات من البكتيريا، ولحم هذه الجينات في بكتيريا الجمرة الخبيثة into the DNA of the anthrax bacterium، وبالتالي فإن الباحثين في برنامج Project Bonfire قاموا بتخليق سلالة من بكتيريا الجمرة الخبيثة المقاومة لأي علاجات يمكن أن تستخدم ضدها.



شكل رقم ٣١. طريقة نقل جينات المقاومة للمضادات الحيوية إلى بكتيريا الجمرة الخبيثة.

البرنامج الأخر هو Hunter Program وهو برنامج أخر استخدمه الإتحاد السوفيتي في مجال تطوير الأسلحة البيولوجية والذي فيه تم دمج الجينوم الكامل لفيروسات مختلفة combining whole genomes of different viruses لإنتاج فيروسات كاملة هجينة جديدة produce completely new hybrid viruses. الفيروسات المصنعة الجديدة يمكن أن تسبب أعراض غير متوقعة ليس لها علاج معروف. تمكن باحثوا برنامج هنتر Hunter Program من تخليق سلالات من البكتيريا تحمل بداخلها فيروسات ممرضة، الشكل التالي (شكل ٣٢) يوضح برنامج هنتر.



شكل رقم ٣٢. برنامج هنتر لتخليق فيروسات هجينة جديدة بدمج الجينوم الكامل لعدة فيروسات معا.

السلالات الناتجة تحمل مشاكل مضاعفة في قدرتها المرضية، فالشخص الذي يتقلص بكتيريا مرضية يمكن علاجها بالمضادات الحيوية والتي يمكن وقف العدوى بها بعرقلة الخلايا البكتيرية عن الإصابة، فإن هذا سيؤدى إلى تحرر الفيروس منها ويتسبب في تفشي المرض الفيروسي. مثل هذا السيناريو يخدع أو يشوش موظفي الطب ويجعل العلاج من الصعوبة بما كان. ومن غير المؤكد أن الأسلحة البيولوجية التي طورها الإتحاد السوفيتي قد استخدمت في إصابة البشر من عدمه.

كلونة الجينات السامة Cloned Toxin Genes : جعلت كلونة الجينات السامة في البكتيريا من الممكن إنتاج السموم التي تنتج بكمية ضئيلة أن أصبحت تنتج بكمية كبيرة، تتضمن هذه السموم تلك السموم المسببة للموت على الأرض وتلك التي تحدث أضرارا للبشرية والحيوانات والنباتات .

تجارب وعوارض المختبرات تؤدى إلى اكتشافات قاتلة

Laboratory Experiments and Misadventures Lead to Deadly Discoveries

بواسطة الصدفة البحتة، وتنظيمات الأمان الضعيفة، القرارات العلمية غير المرغوبة والخبيثة، فإن الهندسة الوراثية قد ينتج عنها كائنات جديدة غير متوقعة يمكن أن تصدر خطورتها إلى الصحة الإنسانية وإلى البيئة في نفس الوقت الذي قد تستغل فيه هذه الكائنات للأغراض العدائية.

خطة تصنيع Mousepox كأسلحة خطرة جدا

Mousepox Blueprints an Extraordinarily Dangerous Weapons

خلقت التجارب الحديثة على mousepox في أستراليا فيروس مهندس وراثيا قاتل جدا عندما أضيف إليه جين يعتقد بأنه مؤذى جدا، الجين يشفر إلي بروتين خاص بنظام المناعة، هذا البروتين عادة يقمع جهاز المناعة في الفئران المعرضة للفيروس الحامل لهذا الجين suppressed the immune systems of mice exposed to the virus. تأثير هذا الجين كان قوى جدا على جهاز المناعة علما بأنه قد أدى إلى موت نصف الفئران التي تم تطعيمها ضد هذا الفيروس mousepox. أوضحت الدراسات الأخرى أن لهذا الجين تأثيرات مشابهة للجدري الإنساني human smallpox والفيروسات الأخرى ذات العلاقة.

الفيروسات الهجينة "Hybrid "Dengatitis

في عام ٢٠٠١ كان الباحثون البريطانيون مذنبون في العلاج غير الصحيح لإنتاج فيروسات هجينة مهندسة وراثيا genetically engineered hybrid of the viruses تسبب مرض التهاب الكبد الوبائي hepatitis C والحمى dengue fever، صنفت السلطات البريطانية الفيروس بأنه أكثر قتلا عن فيروس الأنفلونزا. كان تخليق

Dengatitis متعمدا بواسطة الباحثين الذين أرادوا استخدام معامل الحيوانات التي تبحث في تخليق فاكسين لفيروس سي. وتحت ظروف معملية غير آمنة أنتج الباحثين فيروس جديد خرج عرضيا من المعمل وسبب مرض إنساني هجيني جديد. ولسوء الحظ ظل غير معروف ولكنه سبب أعراضا مختلفة عن الفيروسات الأبوية، وأصبح من الصعب تشخيصه ويتطلب نظام معالجة جديد مجهول (إذا كان قابلا للتعامل معه).

الفيروسات الفائقة الأخري: Other "Superviruses"

تلقي أمثلة إضافية أخري عديدة الضوء عن وراثة الفيروسات واستجابة الجهاز المناعي لها. وهذا يجعل من المقامرة بتقنيات الهندسة الوراثية تخليق سلالات جديدة قاتلة تهدد الأمان الحيوي ويمكن أن تستخدم كأسلحة بيولوجية. على سبيل المثال استطاع الباحثون الألمان هندسة فيروس Ebola virus وراثيا لدراسة الآليات التي تقع تحت القدرة المرضية العالية pathogenicity للفيروسات الخطرة جدا. وكانت المفاجأة أن الفيروس أصبح أكثر سمية للخلايا الإنسانية عندما تمت إزالة جزء من الجين، وذلك جعل الباحثين يقومون بإزالة جزء من جينوم الفيروس الأقل تنظيما في إنتاج السموم downregulates toxicity. الحالة الأخرى فيها قام الباحثين اليابانيين بدمج جينات من الفيروس المسبب لمرض الإيدز في الإنسان مع الفيروس المشابه في القرود وأضافوا إليها الجين الذي يلعب دور في نظام المناعة البشرى. عمل جين نظام المناعة على حث عملية التضاعف في أنبوبة الاختبار للفيروسات المهندسة وراثيا وكان لذلك تأثيرا على تضاعف الفيروس والقدرة المرضية للفيروسات المهندسة وراثيا على الإنسان.

أنواعا جديدة من الأسلحة New Types of Weapons

أتاحت التقنية الحيوية الحديثة إحداث أقلمة وتخليق أنواعا جديدة من الأسلحة البيولوجية ناسبت أنواع النزاعات والتدخلات العسكرية السائدة منذ نهاية الحرب الباردة. كما اندلعت النزاعات العرقية كنزاعات بين الغرب والدول الصغيرة. حرب المخدرات وحفظ السلام والعمليات العسكرية غير الحربية والحرب على الجرائم الجديدة، وجدت أسماء للنزاعات المسلحة التي تشوه الخط بين تطبيق القانون والعمل العسكري، وقد طورت التقنية الحيوية أسلحة بيولوجية جديدة.

الأسلحة البيولوجية المضادة للمواد

Anti-Material Biological Weapons

أستطاع الباحثون في مختبر بحوث البحرية الأمريكية عزل كائنات دقيقة طبيعية تحلل مواد مختلفة مثل : المواد البلاستيكية، المعادن، المطاط إلى أخره، واستخدموا تقنيات الهندسة الوراثية لجعلها أكثر قوة وتركيزا. أستطاع الميكروب المهندس وراثيا أن يحطم الطلاءات البلاستيكية للطائرات العسكرية خلال ٧٢ ساعة. وبذلك أصبح من المحتمل جدا أن الميكروبات المهندسة وراثيا بهذه الطريقة أو تلك المعتمدة على esterases من المحتمل أن تستعمل لتعرية طلاءات الطائرات التي تحمى الطائرة من كشف أجهزة الرادار لها مما سيسهل من التعرف على بصمة الطائرة وكشفها وتدميرها. كان عمل القوات البحرية دفاعي بشكل مزعوم بالرغم من عدم وجود تهديد يتطلب هذا التوجه البحثي لتطوير الأسلحة البيولوجية بواسطة البحرية والجيش لإنتاج هذه الأسلحة في المعمل ونقلها للحقل أو مسرح العمليات العسكرية، ويتضمن هذا التطوير أنظمة الجينات الشيطانية terminator technology" systems لتسهيل إطلاق مثل هذه الميكروبات المضادة للمواد to facilitate the release of such anti-material microbes.

الأسلحة البيولوجية الخضراء في الحرب على المخدرات

Agent Green – Biological Weapons in the Drug War

قبل حوالي عقد من الزمان بذلت الولايات المتحدة جهودا كبيرة في التعرف على الكائنات الدقيقة التي تقتل المحاصيل المنتجة للمواد المخدرة kill drug-producing crops. وركز الباحثون في نهاية عام ١٩٩٠ على اثنان من الفطريات، اختبروا قدرة الفطر *Pleospora papaveracea* على قتل الخشخاش وقد أكتمل هذا العمل في عام ٢٠٠١. أما السلالات المرضة من فطر الفيوزاريوم *Fusarium oxysporum* strains فقد تم تطويرها في الولايات المتحدة الأمريكية لقتل نباتات الكوكا coca plants والتي حددت حقول في كولمبيا لاختبارها عام ٢٠٠٠، ولكن الاحتجاجات الدولية أدت إلى توقف هذا المشروع (وربما يكون ذلك مؤقتا) . عملت هذه الفطريات على زيادة

الوضع المثالي من الاستعمال العدائي للعوامل الحيوية ضد النباتات الضارة. المناطق الكبيرة من زراعات الكوكا والخشخاش توجد في المناطق القاتلة للدفاع عن تلك الزراعات، وعلى ذلك تعتبر الحرب على المخدرات في كولومبيا جزء من النزاع المسلح المستمر. للتغلب على هذه النزاعات الواضحة تستعمل العوامل الحيوية بالقوة في وسط النزاعات المسلحة باتفاقية الأسلحة البيولوجية Biological Weapons Convention ، الأمر الذي يترتب عليه استئصال النباتات المخدرة بطرق المكافحة الحيوية وهذا ليس حربا بيولوجية use of these fungi is not biological warfare, but 'biological control'، والمقاومة الحيوية هي التكنيك الذي يستخدم في مكافحة الأمراض والحشرات في الزراعة المستدامة a technique for weed and pest control in sustainable agriculture. على أية حال هذه العلامة انتقدت بعنف من قبل بعض العلماء في نفس المجال والذين أقروا في عام ٢٠٠١ ما يلي :

نرفض بشدة أي معادلة للسيطرة البيولوجية الشرعية واستخدام العوامل الحيوية في استئصال المخدرات ونرجو التأكيد على المقاومة الحيوية الشرعية الآمنة بيئيا والتي لا يجب أن تستعمل بدون موافقة المزارعين وأصحاب المزارع .

تستخدم المقاومة الحيوية لحماية المحاصيل من الحشرات والأمراض وليس لقتل واحد من النباتات غير معروف عنه أنه عشب ضار . وهذا يعمل على تنظيم عشائر الحشرات الزراعية ضمن قياسات سهلة التحكم دون استئصال محاصيل مزروعة.

هذه المواد تنزل إلى العتبة السياسية لاستعمال الأسلحة البيولوجية والتي من المحتمل أن يكون لها تأثيرات بيئية وصحية كبيرة. الفطريات القاتلة للنباتات crop-killing fungi أو الميكروبات المحللة للمواد materiel-degrading microbes يمكن أن تكون أسلحة بيولوجية يمكن أن تؤدى إلى النزول في منحدر منزلق والذي يمكن أن يؤدى إلى استخدام ممرضات نباتية أخري، مسببات مرضية حيوانية وكذلك الأسلحة البيولوجية ضد البشر.

تكنولوجيا جينات قتل أجنة البذور وما بعدها
Terminator technology and beyond

تعمل تكنولوجيا Terminator technology على إعادة عدم الخصوبة للبذور لضمان قيام شركات البذور ببيع البذور كل عام وذلك كنوع من الحرب الاقتصادية economic warfare، إذا أصبحت هذه المحاصيل واسعة الانتشار فإن هذا سيسهل على الشركة العالمية التي تسيطر على التقنية أن توقف مبيعاتها إلى دول أو منطقة معينة لأغراض سياسية أو اقتصادية. بعد عدة سنوات من زراعة هذه البذور فإن كميات محدودة من البذور الأخرى ستكون متاحة، مما سيؤدى إلى شلل زراعي مما سيؤدى إلى أزمة اقتصادية أو مجاعة. الفهم الجديد للتفاعل بين المسببات المرضية والنباتات سوف يمكن الهندسة الوراثية من تحسين الأسلحة البيولوجية المضادة للمحاصيل improved anti-crop weapons. حل الجينوم البشري، الكائنات والجينات المخلقة، النظر إلى العلاج الجيني أو توزيع العقاقير، والتجارب المتنوعة في هندسة الجينات للكائنات الدقيقة المرضة ستؤدى بالفعل إلى زيادة الأسلحة البيولوجية المتطورة مع إمكانية استخدامها للاستعمال العدائي.

الاستعدادات الطبية للهجمات العسكرية ولهجمات الجرائم البيولوجية :

توجد ٣ وسائل رئيسية للدفاع الطبي ضد الجرائم البيولوجية :

١- التطعيم قبل التعريض .

٢- الوقاية من المرض بعد التعريض وقبل ظهور الأعراض .

٣- العلاج الكيماوى بعد هجوم المرض .

الفاكسينات تقي الأشخاص التي طعمت بها من الموت المتسبب عن الإصابة. استخدام الفاكسينات في الدفاع البيولوجى سوف يكون فعال إذا أخذنا في الاعتبار النقاط التالية :

١- أن تكون العشيرة المستهدفة من التطعيم معروفة ومحددة المكان.

٢- أن يكون الفاكسين المضاد للسلاح البيولوجى المستخدم متوفر عادة.

٣- أن يكون سلاح الإجرام البيولوجى المستخدم غير مهندس وراثيا عن طريق إحداث تحورات وراثية في السلالات مما يؤدى إلى زوغانها من الفاكسين المستخدم ضدها وهذه هي خطورة دخول الهندسة الوراثية في مجال الأسلحة البيولوجية .

جيل جديد من الفاكسينات (الطعوم) لمواجهة الجرائم البيولوجية :

يتأسس إنتاج الكثير من الفاكسينات المستخدمة في التحصين على مبادىء لم تتغير إلا قليلاً على مر القرون القليلة الماضية. فبعضها مثل فاكسين سولك لشلل الأطفال يتكون من ميكروبات مقتولة ولكنها تحتفظ بقدرتها على إحداث المناعة. والبعض الآخر مثل فاكسين سابين لشلل الأطفال يتكون من فيرس حى تم إضعافه لمنعه من أن يسبب المرض (فيروس مستضعف) ويمكن أن ينتقل هذا الفيرس من الشخص المطعم به إلى الأفراد الآخرين في المجتمع مما يجعلهم بالتالى محصنين ضد مرض شلل الأطفال، إن التعديل الوراثى يتيح لنا الإمكانيات التالية في مجال إنتاج الطعوم التي تحقق الأمن الصحي للإنسان ضد المسببات المرضية المختلفة :

١- يمكن لشركات صناعة الفاكسينات تنمية بكتيريا غير ضارة عدلت وراثياً بجينات تشفر لبروتينات (أنتيجينات) تستثير إنتاج الأجسام المضادة الواقية من الميكروبات المسببة للمرض. وقد صنعت بهذه الطريقة فاكسينات الإلتهاب الكبدى B، التيتانوس، الدفتريا .

٢- إنتاج فاكسينات حيه من خلال البرمجة الوراثية لجينات معينه داخل ميكروب غير ضار يعمل كحامل للجينات المختصة، وبهذا فإن الميكروب ينتج أنتيجينات تستثير إنتاج الأجسام المضادة.

والحقيقة أن فاكسينات شلل الأطفال الحالية التي تستخدم لمواجهة الجرائم البيولوجية الناتجة عن فيرس شلل الأطفال توضح نقطة خطيرة بشأن إطلاق خلية حيه في البيئة، ففاكسين سابين يتكون من فيرس مستضعف وإن كان حياً، وهو يؤخذ عن طريق الفم، وإحدى مزايا هذا النوع من التحصين هو أن الفيرس يتم إخراجه في براز الأطفال المطعمين وبالتالى فإنه يمكن تمريره إلى الأخرين اللذين تصيبهم عدواه

فيصبحون إذاً محصنين حتى وإن كانوا لم يطعموا هم أنفسهم. والضرر المقابل لذلك هو ما يحدث من تغيرات نادرة في فيروس سابين، بما يجعله قادراً على إحداث مرض شلل الأطفال وهذا التغير المعاكس لا يمكن أن يحدث مع فاكسين سولك لشلل الأطفال والذي يتكون من فيرس غير حى وهذا يجب تعاطيه بالحقن، مما لا يعمل على إستحداث المناعة في الأطفال اللذين لم يطعموا بهذا الطعم. وفي الحقيقة إنها عملية محيرة في المفاضلة بين الفاكسين الحى والميت، وتتضح هذه الحيرة من الخبرة التي مرت بها هولندا. فعندما أصبحت فاكسينات شلل الأطفال متاحة لآول مرة، قررت الحكومة الهولندية على غير المعتاد بين الدول الأوربية الأخرى، أن تختار في برنامجها للتحصين الوقائى ضد مرض شلل الأطفال فاكسين سولك بدلاً من فاكسين سابين. ومنذ ذلك الوقت كان قد تم عملياً إستئصال مرض شلل الأطفال في الدول التي مارست عملية التحصين الجماعي، إلا أنه رغم ذلك تحدث نوبات من تفشى مرض شلل الأطفال بين أفراد المذهب البروتستنتى اللذين يرفضون التطعيم عن عقيدة، إلا أن الأطفال الذين تأثروا بهذه النوبات كان يمكن لهم أن ينجوا من المرض لو أن هولندا إختارت فاكسين سابين الذي كان سينتشر في المجتمع ويحدث المناعة حتى بين الأفراد الغير مطعمين.

استخدام الفاكسينات وطرق الفحص في التصدي للأسلحة البيولوجية

Defensive biological warfare - vaccines and detection methods

تركز الدول حول العالم على تطوير الفاكسينات developing vaccines وكذلك على تعزيز طرق الكشف عن المسببات المرضية البيولوجية enhancing detection of biological agents، تتكون الفاكسينات التقليدية Traditionally, vaccines من تحضيرات الكائن المرض نفسه إما حي، مضعف أو مقتول. دخول الفاكسين إلى جسم الكائن ينشط جهاز المناعة في الجسم activates the immune system فيترتب على ذلك قيام الجسم بتكوين أجسام مضادة خاصة ضد الكائن المرض against that particular agent. إذا تعرض الشخص المطعم بالفاكسين vaccinated person لاحقا لأي إصابة فإنه عادة يوجد بجسمه الأجسام المضادة المناعية التي تم بناؤها من قبل

ضد هذا المسبب المرضي. والأحدث More recently في مجال الوراثة الجزيئية للفاكسينات فقد قام الباحثين باستخدام شظايا من المادة الوراثية للمسبب المرضي fragments of the pathogen's DNA genome لاستخدامها كفاكسين بدلا من استخدام الكائن الحي الكامل rather than the entire organism.

طرق الكشف Detection methods:

بينما تعمل الفاكسينات على حماية المجتمعات من المسببات المرضية المعروفة ، فإن طرق الكشف السريعة للمشتبه في تعرضهم للأسلحة البيولوجية تسمح برد الفعل السريع للسيطرة على انتشار المرض. لطرق الفحص الجارية مميزات تعود إلى حقيقة أن المسبب المرضي له مادة وراثية أو بصمة وراثية مميزة unique DNA signature وفريدة. التقدم في طرق الفحص السريعة للكشف عن المادة الوراثية للمسبب المرضي باستخدام تكنيك تفاعل البلمرة المتسلسل Polymerase Chain Reaction (PCR) لعمل بلايين النسخ من الخيط المفرد للـ DNA في دقائق معدودة to make a billion copies of a single DNA strand، جعل هذه الطريقة تسمح للباحثين في التعرف الإيجابي على المسبب المرضي عن طريق تمييز بصمته الوراثية by means of its DNA signature حتى باستخدام العينات الصغيرة جدا.

والخلاصة هي أن جرائم الأسلحة البيولوجية تتطلب العمل على تكوين وسائل للدفاع الحيوي تكون أمنة لحياة الإنسان، وهذه تتطلب زيادة كبيرة في الجهد المبذول لتكوين علاجات جديدة وتكنيكات عاجلة للوقاية من الأمراض المتسببة عن الأسلحة البيولوجية. تكوين وسائل دفاع غير متخصصة تعتمد على طريقة مضاعفة إستجابة جهاز المناعة في جسم الإنسان عند غزوه بأى عامل خارجي. العامل الأخر الهام في برنامج الدفاع البيولوجي هو التحليل المستمر لكل الطرق المحتملة في الجرائم البيولوجية لأخذ الحذر منها. يجب أن تغطى هذه التحاليل كل شيىء ممكن في وسائل الإجرام البيولوجى. الأعداء الرئيسية التي يجب الحذر من إستخدامها في الإجرام البيولوجي هي : anthrax, botulinum toxin, plague, and smallpox، المعاهد التي تعمل في هذا المجال تعمل في سرية ويلزم لها خطط لإزالة التلوث، تكوين

وإنتاج فاكسينات جديدة تستخدم لمواجهة معظم وسائل الإجرام البيولوجى تستغرق عشرات السنوات ومئات الملايين من الدولارات. التطعيم العام مرفوض لدى معظم الخبراء وذلك لأن الفاكسين نفسه يحمل خطورة صغيرة وربما كبيرة تؤدى إلى التهاب الدماغ، فإذا حدث تطعيم مثلا لعدد ٢٨٥ مليون مواطن أمريكي فإنه من المتوقع أن يموت منهم ٥٠٠ فرد لهذا السبب.

المراجع والمصادر العلمية

1- Arnon SA et al. 2001. Botulinum as a biological weapon: Medical and public health management. *JAMA*; 285(8):1059-1070.

2- Basler CF, Reid AH, Dybing JK, *et al.* Sequence of the 1918 pandemic influenza virus nonstructural gene (NS) segment and characterization of recombinant viruses bearing the 1918 NS genes. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98: 2746-51.

3- Ben Ouagrham S. Biological weapons threats from the former Soviet Union. Working Paper Series on Russia and the Former Soviet States. Liechtenstein Institute on Self-Determination at Princeton University. August 2003.

4- Berrada Z.L. et al. 2006. Raccoons and Skunks as Sentinels for Enzootic Tularemia. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 12, No. 6: 1019-1021

5- Borzenkov VM, Pomerantsev AP, Ashmarin IP , 1993. The additive synthesis of a regulatory peptide in vivo: the administration of a vaccinal Francisella tularensis strain that produces beta-endorphin Biull Eksp Biol Med 116(8):151-3.

6- Bowen JE, Quinn CP , 1999. The native virulence plasmid combination affects the segregational stability of a theta-replicating shuttle vector in Bacillus anthracis var. New Hampshire. J Appl Microbiol Aug;87(2):270-8

7- Burrows WD, Renner SE. 1999. Biological warfare agents as threats to potable water. *Environ Health Perspect.*;107:975-984.

8- Byrne MP, Smith LA. 2000. Development of vaccines for prevention of botulism. *Biochimie.*;82:955-966.

9- Centers for Disease Control and Prevention. Botulism outbreak associated with eating fermented food—Alaska, 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;50:680–2.

10- Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for clinical evaluation of persons with possible anthrax. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;50;941–8.

11- Centers for Disease Control, USA 2009. Reported tularemia cases by state -- United States, 2000 – 2008. Accessed 06 May 2010 from http://www.cdc.gov/tularemia/Surveillance/Tul_CasesbyState.html

12- Christopher, G. W., T. J. Cieslak, J. A. Pavlin, and E. M. Eitzen. 1997. Biological warfare: A historical perspective. JAMA. 278(5):412-417.

13- Croddy, E. & Krcálová, S. 2001. Tularemia, Biological Warfare, and the Battle for Stalingrad (1942-1943). *Military Medicine*, Vol. 166, No. 10: 837-8838.

14- Davis, C. J. 1999. Nuclear blindness: An overview of the biological weapons programs of the former Soviet Union and Iraq. Emerg. Infect. Dis. 5(4):509-512.□

15- Dembek, Z.F. [Senior Editor] 2007. Tularemia, Chapter 8, Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Publisher: Department of Defense, Office of The Surgeon General, US Army, Borden Institute. 2007: 672 p.

16- Dennis, D.T, et al. 2001. Tularemia as a Biological Weapon. *JAMA*, Vol. 285, No. 21: 2763-2773.□

17- Eberhart-Phillips J, Besser RE, Tormey MP, Koo D, Feikin D, Araneta MR, et al. An outbreak of cholera from food served on an international aircraft. Epidemiol Infect 1996;116:9–13.

18- Feldman, K.A., et al. 2003. Tularemia on Martha's Vineyard: seroprevalence and occupational risk. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 9, No.3:350–354.

19- Finkel, E. (2001) Engineered mouse virus spurs bioweapon fears. *Science*, 291, 585.

20- Foster L, Clapp L, Erickson M. 2000. Jabbari B. Botulinum toxin A and mechanical low back pain. *Neurology*,54 (suppl 3):A178.

21- Franz DR, Pitt LM, Clayton MA, Hanes MA, Rose KJ. 1993. Efficacy of prophylactic and therapeutic administration of antitoxin for inhalation botulism. In: DasGupta BR, ed. *Botulinum and Tetanus Neurotoxins: Neurotransmission and Biomedical Aspects*. New York, NY: Plenum Press:473-476.

22- Franz, D. R., P. B. Jahrling, A. M. Friedlander, D. J. McClain, D. L. Hoover, W. R. Bryne, J. A. Pavlin, G. W. Christopher, and E. M. Eitzen. 1997. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA. 278(5):399-411.

23- Friedlander, AM, Pittman, PR, and GW Parker. 1999. "Anthrax vaccine: Evidence for safety and efficacy against inhalational anthrax." *JAMA* 282.22: 2104-06.

24- Geissler, E. 1999. In *Biological and Toxin Weapons: Research, Development and Use from the Middle Ages to 1945* (eds Geissler, E. & Moon, J.E.v.C.), 91–126. Stockholm International Peace Research Institute, Oxford Univ. Press, Oxford, UK.

25- Geissler, E., and J. E. v. C. Moon (ed.). 1999. Biological and Toxin Weapons: Research, Development and Use from the Middle Ages to 1945. Oxford University Press, New York.

26- Gordin, M. 1997. "The anthrax solution: The Sverdlovsk incident and the resolution of a biological weapons controversy." *Journal of the History of Biology.* 30: 441-80.

27- Hammond GW, Raddatz RL, Gelskey DE. 1989. Impact of atmospheric dispersion and transport of viral aerosols on the epidemiology of influenza. Rev Infect Dis ;11: 494 – 7.

28- Harris, S. (1999) in *Biological and Toxin Weapons: Research, Development and Use from the Middle Ages to 1945* (eds Geissler, E. & Moon, J.E.v.C.), 127–152. Stockholm International Peace Research Institute, Oxford Univ. Press, Oxford, UK.

29- Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen F, Jahrling PB, et al. 1999. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. JAMA ;281:2127–37.

30- Henderson DA, Inglesby TV, Jr, O'Toole T, Mortimer PP. 2003. Can postexposure vaccination against smallpox succeed? *Clin In Dis.* 36 (5); 622-629. □

31- Inglesby T, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Friedlander AM. 1999. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. JAMA ;281:1735–45.

32- Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, et al. 2000. For the Working Group on Civilian Biodefense. Plague as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* ;283:2281-2290.

33- Inglesby, T. V., D. A. Henderson, and J. G. B. e. al. 1999. Anthrax as a biological weapon: Medical and public health management. JAMA. 281(18):1735-1745.

34- Ishizaki, K., N. Shinriki, et al. (1986). "Inactivation of Bacillus spores by gaseous ozone." J. Appl. Bact. 60: 67-72.

35- Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, Omenaca C, Topiel MS, Galbraith M, et al. 2001. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. Emerg Infect Dis ;7:933–44.

36- Knudson, G. B. (1986). "Photoreactivation of ultraviolet-irradiated, plasmid-bearing, and plasmid-free strains of Bacillus anthracis." Appl. & Environ. Microbiol. 52(3): 444-449.

37- Kowalski, W. J., W. P. Bahnfleth, T. S. Whittam. 1999. Filtration of Airborne Microorganisms: Modeling and prediction. ASHRAE Transactions. 105(2):4-17.

38- Meltzer MI, Damon I, LeDuc JW, Millar JD. 2001. Modeling potential responses to smallpox as a bioterrorist weapon. Emerg Infect Dis ;7:959–69.

39- Mervis, J. & Stokstad, E. , 2002. Bioterrorism. NAS censors report on agriculture threats. *Science*, 297, 1973–1975.

40- Mahon BE, Mintz ED, Greene KD, Wells JG, Tauxe RV. Reported cholera in the United States, 1992–1994: a reflection of global changes in cholera epidemiology. JAMA 1996;276:307–12.

41- Middlebrook JL, Franz DR. Botulinum toxins. In: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, eds. 1997. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Washington, DC: Office of the Surgeon General:643-654. *Textbook of Military Medicine*; part I, vol 3.

42- Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. 2000. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. Circulation ;102: 3039-45.

43- Nass M , 1991. The labyrinth of biological defense. The PSR Quarterly, March 1991, Vol.1, page 24

44- Nass, M. 1999. "Anthrax vaccine: Model of a response to the biologic warfare threat." *Infectious Disease Clinics of North America*. 13.1: 187-205.

45- O'Mahony M, Mitchell E, Gilbert RJ, et al. An outbreak of foodborne botulism associated with contaminated hazelnut yoghurt. *Epidemiol Infect.* 1990;104:389-395.

46- Penn RL. 2009. *Francisella tularensis* (Tularemia). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease.* 7th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier,:chap 227.

47- Pezard, C. ; E. Duflot ; M. Mock. 1993. From the Laboratoire de Genetique Moleculaire des Toxines, Institut Pasteur, Paris: Constructing of Bacillus anthracis mutant strains producing a single toxin component. J. Gen. Microbiol. 139:2459-2463.

48- Pile JC, Malone JD, Eitzen EM, Friedlander AM. 1998. Anthrax as a potential biological warfare agent. Arch Intern Med ;158:429–34.

49- Pomerantsev, A.P. ; N.A. Staritsyn , 1996. Behaviour of heterologous recombinant plasmid pCET in cells of Bacillus anthracis. Genetika 32:500-509.

50- Quinn SC, Thomas T, Kumar K. 2008. The anthrax vaccine and research: reactions from postal workers and public health professionals. *Biosecur Bioterror.* December; 6(4): 321–333.

51- Robertson DL, Leppla SH , 1986. Molecular cloning and expression in Escherichia coli of the lethal factor gene of Bacillus anthracis. Gene 44 (1):71-8

52- Russell, P. K. 1999. Vaccines in civilian defense against bioterrorism. Emerg. Infect. Dis. 5(4):531-533.

53- Schaffner W. 2007. Tularemia and other Francisella infections. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine.* 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier ,:chap 332.

54- Sidel, VW. 1989. "Weapons of mass destruction: The greatest threat to public health." *JAMA.* 262. 5: 680-82.

55- Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D, *et al.* 2000. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. Am J Epidemiol ;152: 674-7.

56- Tucker JB. *Scourge: the once and future threat of smallpox.* New York: Grove Press, 1992.

57- WHO. 1970. Health aspects of chemical and biological weapons. World Health Organization.

58- Zegers, ND, Kluter, E, van der Stap, H, et al. 1999. "Expression of the protective antigen of *Bacillus anthracis* by *Lactobacillus casei*: Towards the development of an oral vaccine against anthrax." *Journal of Applied Microbiology.* 87: 309-14.

مواقع إنترنت

http://www.txtwriter.com/backgrounders/Bioterrorism/bioterror8.html

http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1002239

http://en.wikipedia.org/wiki/Smallpox

http://uhavax.hartford.edu/bugl/histepi.htm#plague

http://uhavax.hartford.edu/bugl/histepi.htm#syph

http://uhavax.hartford.edu/bugl/histepi.htm#chol

http://uhavax.hartford.edu/bugl/histepi.htm#pox

http://uhavax.hartford.edu/bugl/histepi.htm#flu

http://uhavax.hartford.edu/bugl/histepi.htm#coev

http://textbookofbacteriology.net/Anthrax.html

الباب الثاني

فيروس إنفلونزا الطيور



الباب الثاني

فيروس إنفلونزا الطيور

المقدمة :

تعرف إنفلونزا الطيور بالـ Avian influenza وتسببها فيروسات الإنفلونزا من النوع influenza A viruses، ويمكن أن تؤثر على تشكيلة من أنواع الطيور البرية والمحلية والمنزلية، يمكن أن تتراوح العدوى ما بين بدون أعراض إلى أعراض حادة، معتمدة على شدة الفيروس وقابلية إصابة العائل المضيف من الطيور. تصنف إنفلونزا الطيور في الدجاج المحلي والديك الرومي طبقا لشدة المرض، مع نوعين من الأشكال المعروفة هما: إنفلونزا الطيور عالية الإصابة highly pathogenic avian influenza (HPAI)، والمعروف عنها بطاعون الطيور fowl plague، إنفلونزا الطيور منخفضة الإصابة low-pathogenic avian influenza (LPAI). فيروسات إنفلونزا الطيور عالية الإصابة HPAI لها قدرة مرضية عالية ومعدلات موت في القطعان المصابة من الطيور تقترب في أغلب الأحيان من ١٠٠٪. بينما الفيروسات منخفضة الإصابة LPAI viruses لها شدة مرضية منخفضة عموما، هذه الفيروسات LPAI viruses في القطعان يجب أن يتم السيطرة عليها بسبب أن هذه الفيروسات يمكن أن تكون قاسية كأسلافها من الفيروسات HPAI viruses. الملاحظ أن إنفلونزا الطيور قد تم تحديدها بواسطة المنظمة العالمية للصحة الحيوانية the World Organization for Animal Health (OIE) كعدوى للدواجن يسببها أي من فيروسات الإنفلونزا من النوع influenza A virus من المجاميع الفرعية H5 or H7 (caused by any influenza A virus of the H5 or H7 subtypes) أو بواسطة أي من فيروسات إنفلونزا الطيور والتي لها دليل مرضي وريدي with an intravenous pathogenicity index (IVPI) يزيد عن ١,٢ (أو كبديل على الأقل ٧٥٪ موت) المنظمة العالمية للصحة الحيوانية تصنف إنفلونزا الطيور إلى فيروسات عالية الشدة المرضية، وفيروسات منخفضة في الشدة طبقا للمعايير التالية :

- أن الفيروسات عالية الشدة يكون لها دليل مرضي وريدى في الدجاج بعمر ٦ أسابيع يزيد عن ١,٢ ، أو كبديل تسبب على الأقل ٧٥٪ موت للدجاج في عمر من ٤ — ٨ أسابيع من الإصابة الوريدية ، الفيروسات من الأنواع H5 and H7 viruses والتي ليس لها دليل مرضي وريدي IVPI يزيد عن ١,٢ أو تسبب معدل موت يقل عن ٧٥٪، في إختبار الموت الوريدي يجب أن تكون متتابعة should be sequenced لتحديد ولتقرير أي من الأحماض الأمينية الأساسية المتعددة توجد في موقع الشق الجزئي cleavage site من جزيء haemagglutinin molecule (HA0)؛ فإذا كان الحامض الأمينى مشابه لذلك الملاحظ في العزلات عالية الشدة المرضية HPAI isolates فإن العزلة المختبرة يجب أن تصنف على أنها عزلة عالية الشدة HPAI (٩٥، ١٠٢، ١٠٥) .
- العزلات الفيروسية منخفضة الشدة LPAI هي كلها من فيروسات الإنفلونزا من النوع إيه influenza A viruses of H5 and H7 subtype ولكنها ليست فيروسات عالية في شدة الإصابة.

الوضع التقسيمي للفيروس وتركيبه الوراثي :

إسم العائلة : Orthomyxoviridae، الجنس Influenza، قطر الوحدات الفيروسية Virions من ٨٠ — ١٢٠ نانوميتر، وربما يكون شكله شعيري، الأنواع الموجودة منه هي A, B, and C، يوجد به ٨ قطع مختلفة من negative-stranded RNA، وهي تسمح بإتحادات وراثية genetic reassortments في الخلايا الفردية المصابة بأكثر من فيروس واحد وربما تتسبب في نشأة سلالات عديدة تختلف وراثيا عن الوحدات الفيروسية الأساسية. تعريف النوع يعتمد على الخصائص الأنتيجينية antigenic character للبروتين إم M protein الموجود في الغلاف الفيروسي والبروتين النووى nucleoprotein الموجود بداخل الجزىء الفيروسي (١) .

فيروس الإنفلونزا من النوع إيه Influenza A virus يصيب الإنسان، الخنزير، الحصان، الطيور، أما فيروس الإنفلونزا من النوع بي Influenza B virus فهو يصيب الإنسان فقط، فيروس الإنفلونزا من النوع سي Influenza C virus يسبب

مرض معتدل نسبيا في كل من البشر والخنازير ويحدث بشكل غير شائع. الفيروسات عالية ومنخفضة الشدة HPAI and LPAI تتبع فيروسات الإنفلونزا من النوع إيه influenza A viruses. يحتوى الجليكوبروتين في الغلاف الفيروسي على hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) activity، هذه الخصائص تستخدم للفيروسات من تحت النوع A, B, and C viruses. وبالنسبة لفيروسات الإنفلونزا من النوع influenza A viruses يوجد ١٦ أنتيجين مختلف (HA antigens) تأخذ الأرقام من H1 to H16، وتسع أنتيجينات مختلفة من النوع NA antigens (N1 to N9)، وحتى حديثا تم التعرف على ١٥ نوع من HA types، وتم عزل النوع الجديد H16 من النوارس السوداء الرأس في السويد وهولندا عام ١٩٩٩ ونشر ذلك في الأبحاث عام ٢٠٠٥ بواسطة Fouchier 2005. يمكن أن توجد تحت الأنواع من فيروس الإنفلونزا من النوع إيه influenza A وهي All 16 HA and 9 NA subtypes في عشائر الطيور، ومع ذلك فإن الرتب H5 and H7 هي التي تسبب شدة الإصابة العالية من النوع HPAI. هذه الفيروسات العالية في شدة الإصابة وهي HPAI (H5 and H7 strains) قد تم تحديدها طبقا لتتابع الأحماض النووية nucleic acid sequence في موقع إنشقاق الهيماجلوتينين hemagglutinin cleavage site (١١، ١٠٠، ١١٤).

خلفية عن فيروس إنفلونزا الطيور:

فيروسات إنفلونزا الطيور عادة لا تصيب الأنواع بخلاف الطيور والخنازير، أما الحالة الأولى للعدوى الإنسانية بفيروس إنفلونزا الطيور وثقت في هونج كونج عام ١٩٩٧ عندما تسببت السلالة الفيروسية H5N1 في أمراض تنفسية حادة في ١٨ إنسان، مات منهم ٦ أفراد. تزامنت عدوى الإنسان مع وباء إنفلونزا الطيور في عشائر الدواجن في هونج كونج الناتج عن نفس السلالة الفيروسية. كان هناك إنذار أخر في فبراير من عام ٢٠٠٣م في هونج كونج عندما تفشت سلالة إنفلونزا الطيور H5N1 وتسببت في حالتين وموت في عائلة كانت مسافرة حديثا إلى جنوب الصين، العضو الأخر للعائلة الذي كان صغير العمر مات أثناء عمل مثل هذه الزيارة ، ولكن سبب

موته كان مجهولا. حديثا سببت سلالتين إضافيتين من فيروس إنفلونزا الطيور المرض في الإنسان. في هونج كونج عام ١٩٩٩ وجدت حالتين معتدلتين من فيروس إنفلونزا الطيور السلالة H9N2 في طفل والحالة الأخرى في منتصف ديسمبر من عام ٢٠٠٣م. النوع الفرعي من السلالة H9N2 ليس ذو مقدرة مرضية عالية في الطيور، تفشي سلالة فيروس إنفلونزا الطيور ذو المقدرة المرضية العالية السلالة H9N2 والتي بدأت بهولندا في فبراير من عام ٢٠٠٣ تسببت في موت بيطري ومرض معتدل في ٨٣ شخص إضافيين بعد شهرين. أحدث داعي للقلق حدث في يناير ٢٠٠٤ في فيتنام وتايلاند عندما كان وجود سلالة فيروس إنفلونزا الطيور H5N1 influenza virus مؤكدا وأبلغت ثمانية دول عن تفشيها في الطيور. إستنادا على الأنماط التاريخية فإن المتوقع أن وباء إنفلونزا الطيور يحدث بمعدل ٣ — ٤ مرات كل قرن في المتوسط، عندما تظهر أنواع فرعية جديدة من الفيروس والتي يسهل إنتقالها من شخص إلى أخر. وعلى أية حال من غير المحتمل توقع وباء الإنفلونزا. أثناء القرن العشرين أوبئة أعوام : ١٩٥٧ — ١٩٥٨ ، ١٩٦٨ — ١٩٦٩ التي تلت الوباء الكبير لعام ١٩١٨ — ١٩١٩ للإنفلونزا تسببت في ٥٠ مليون حالة وفاة حول العالم. يتفق الخبراء بأن وباء الإنفلونزا الآخر مستحيل التجنب وإحتماله ممكن، وتوافق أغلبية خبراء الإنفلونزا على أن التضحية الفورية بعشائر الدواجن كما حدث في هونج كونج عام ١٩٩٧ من المحتمل أن تمنع الوباء. إعتبارا من ٢٤ فبراير عام ٢٠٠٤م تأكدت الإصابة في ٣٢ حالة في الإنسان بفيروس الإنفلونزا type A (H5N1) influenza في مختبر بفيتنام وتايلاند منهم ٢٢ حالة ماتت (بمعدل ٦٩ ٪) (٨٨، ٩١، ٩٢).

ميزت الفيروسات H5N1 في آسيا في عام ٢٠٠٤ وكانت مختلفة أنتيجينيا ووراثيا عن فيروسات عام ١٩٩٧ وكانت مرتبطة بإصابات قاتلة في الطيور المحلية وفي تشكيلة من أنواع الطيور البرية، والتي كانت غير عادية. المقدرة المرضية العالية لفيروس إنفلونزا الطيور من السلالة H5N1 التي بدأت في منتصف ديسمبر ٢٠٠٣م في كوريا وحاليا أبلغ عنها في دول أخرى في آسيا كنتيجة للإهتمام الخاص بالصحة العامة. في عام ١٩٩٧ لوحظ أن المغايرات من السلالة H5N1 لهم مقدرة لعدوى الإنسان مباشرة وعادت وفعلت ذلك مرة ثانية في يناير من عام ٢٠٠٤ في فيتنام

وتايلاند. انتشار العدوى على مستوى الطيور يزيد من الفترة الزمنية للعدوى المباشرة للإنسان، إذا إكتسب معظم الناس العدوى فإنه بمرور الوقت تزداد الخطورة إلى الإنسان إذا أصيب معا بإنفلونزا الطيور والإنفلونزا الإنسانية مما ستجعل الإنسان بوتقة لظهور الأنواع الفرعية الجديدة من الفيروس بجينات إنسانية كافية لأن تصبح سهلة الإنتقال من شخص إلى أخر. وهذه سوف تشكل بداية وباء الإنفلونزا. توجد عدة إجراءات متوفرة لتقليل الخطر على الصحة العامة عالميا والتي يمكن أن تنشأ نتيجة لحالات التفشي الرئيسية لفيروس إنفلونزا الطيور من السلالة H5N1. الأولوية الفورية هي وقف الإنتشار الإضافي للوباء على مستوى عشائر الطيور، هذه الإستراتيجية تكون فعالة في خفض فرص التعرض الإنساني للفيروس. تطعيم الناس المعرضين للخطورة العالية من التعرض للطيور المصابة باللقاحات الفعالة الحالية ضد سلالات فيروس الإنفلونزا المنتشرة يمكن أن تخفض من إحتمال العدوى المشتركة للإنسان بسلالات من الطيور وإنفلونزا الإنسان وهذا سيقلل من خطورة حدوث التبادل الوراثي.

إشتراك العمال في ذبح قطعان الطيور يجب أن يتم حمايتهم من العدوى بالملابس والوسائل المناسبة، هؤلاء العمال يجب أن يتم تعاطيهم أدوية مضادة للفيروس كإجراء وقائي. بينما يمكن أن تخفض هذه الإجراءات من إحتمال ظهور سلالة وبائية إلا أنه ليس محتملا التقرير بدون أدنى شك بأن وباء إنفلونزا أخر يمكن أن يمنع. قررت منظمة الصحة العالمية ثلاث أهداف إستراتيجية للسيطرة على حالات تفشي الإنفلونزا الحالية في الإنسان ولمنع الإنتشار الإضافي بالإضافة إلى إدراك البحث الضرورى للرد والتحضير الجيد ويتضمن ذلك ما يلي : التطوير السريع لفاكسين السلالة H5N1 للإنسان في ضوء تهديد وباء الإنفلونزا القادم والذي ربما يتضمن فيروس ذو مقدرة على الإنتشار بين البشر فإن الحاجات الأكثر إستعجالا هي : التجهيزات الكافية من العقاقير لخفض شدة وإنتشار العدوى، اللقاح للنوع الفرعي من السلالة لوباء الإنفلونزا الصاعد الذي مر بالتجارب الطبية وتم تجهيزه صناعيا لزيادة إنتاجه، مثل هذا اللقاح لا يتزامن مع الأنتيجينات الجديدة للسلالة الفيروسية التي تظهر ولا تمنع العدوى ولكنها سوف تخفض من شدة المرض حتى يتم عمل لقاح جديد خاص بالسلالة التي نشأت حديثا، إنتاج هذه اللقاحات يعلق لمدة ٢٠ سنة، تحسين قدرة العالم على

تصنيع لقاحات الإنفلونزا في فترات ما بين الوباء، وبدون الجهود الخاصة فإن المقدرة الحالية غير المناسبة سوف لن تزداد بسرعة (٨٠، ١٠٤، ١٠٦).

الحيوية البيئية لفيروسات إنفلونزا الطيور:

فيروس إنفلونزا إيه Influenza A virus يبقي حيا في درجات الحرارة المعتدلة لفترات طويلة في البيئة ويمكن أن يبقي حيا بشكل غير محدد في المادة المجمدة ويمكن أن يبقي حيا لمدة أربعة أيام في الماء على درجة حرارة ٢٢ درجة مئوية ولأكثر من ٣٠ يوم عند درجة حرارة صفر – درجة مئوية . النتائج الحديثة من الدراسات على H5N1 في البط المحلي أظهرت أن H5N1 يمكن أن تعيش في البيئة لمدة ٦ أيام عند درجة حرارة ٣٧ درجة مئوية (تقرير معمل منظمة الصحة العالمية على دراسات H5N1 في البط المحلي) . يحدث تعطيل للفيروس تحت الظروف التالية : درجات الحرارة ٥٦ درجة مئوية لمدة ٣ ساعات أو ٦٠ درجة مئوية أو أكثر لمدة ٣٠ دقيقة ، ظروف Acidic pH، وجود مواد مؤكسدة مثل sodium dodecyl sulfate, lipid solvents, and B-propiolactone، التعرض للمطهرات مثل الفورمالين، مركبات اليود.

العوائل: فيروسات إنفلونزا الطيور من النوع A viruses يمكن أن تصيب أنواع من الطيور البرية والمحلية (وهذا يتضمن الدجاج، الديوك، الرومى، البط، الأوز المحلي، السمان، النوارس، طائر الإيمو وأخرين) ، التوضيح الإكلينيكى للعدوى في الطيور يتراوح من العدوى بدون أعراض إلى المرض القاتل بسرعة. الطيور المائية وخصوصا البط وطيور الشاطىء والنوارس تعتبر خزانات طبيعية لفيروسات إنفلونزا الطيور. هذه الطيور المائية عموما لا يتكون فيها المرض عندما تصاب بفيروسات إنفلونزا الطيور، ومع ذلك فإن تفشي H5N1 بين الأوز المهاجر migratory geese والطيور البرية الأخرى في محافظة Qinghai province في الصين قد تم الإبلاغ عنه في مايو ٢٠٠٥م (فيروس إنفلونزا الطيور عالي الإصابة في البشر في جمهورية الصين الشعبية). مؤخرا الباحثون في آسيا وجدوا أن البط المحلي المصاب بأعراض غير ظاهرة كان مراقا أو مصابا بأكثر من فيروس من H5N1 virus لمدد طويلة في عام ٢٠٠٤

إذا ما قورن مع ٢٠٠٣، والذي ربما ضاعف من انتشار H5N1 إلى الدجاج المحلي. التقرير الأخر أوضح وجود فيروس الإنفلونزا H5N1 influenza virus في النسور بدون الأعراض والتي هربت من تايلاند إلى بلجيكا في عام ٢٠٠٤. كما نلاحظ مما سبق أن فيروسات الإنفلونزا من النوع إيه influenza A viruses (والتي تتضمن الأنواع من أصل طيري avian origin) يمكن أيضا أن تسبب المرض في البشر والعوائل الحيوانية الأخرى (خنازير، خيول، ثدييات البحر) . فيروس الإنفلونزا من النوع H5N1 avian influenza virus الموزع في آسيا وجد في الخنازير في الصين وإندونيسيا وقد إتسع مداها العوائلي ليشمل القطط والنمور والتي عموما لا تعتبر قابلة للإصابة بفيروس الإنفلونزا من النوع إيه influenza A (٦، ١١٣).

إنتقال الفيروس :

طرق إنتقال الفيروس من طائر إلى طائر تتضمن ما يلي :

الإنتقال المحمول جوا إذا كانت الطيور في منطقة قريبة، الإتصال المباشر بالإفرازات التنفسية الملوثة أو المواد البرازية، الإرسال العمودى لم يعرف حدوثه بعد. توجد عوامل أخرى تساهم في الإنتشار داخل وبين القطعان وتتضمن ما يلي : كسر بيض ملوث في الحضانات يصيب الدواجن السليمة، حركة الطيور المصابة بين القطعان، حركة الأدوات الملوثة داخل القطيع، الإتصال المباشر بالطيور البرية والمائية المصابة، التلوث البرازى لمياه الشرب، قمامة الطيور والتي كان مشكوكا في نقلها للفيروس خلال عامى ١٩٨٣ — ١٩٨٤ بشكل وبائي في بنسلفانيا. المرض معدي جدا، فجرام واحد من السماد الملوث يمكن أن يحتوى على كمية كافية من HPAI virus لعدوى مليون طائر (٦) .

الوضع الحالي لفيرس إنفلونزا الطيور H5N1 في آسيا وأوربا :

إنفلونزا الطيور المتسببة عن H5N1 في آسيا تم التعرف عليها أوليا في هونج كونج في عام ١٩٩٧، وأثناء ذلك التفشي، تم التعرف على ١٨ حالة تصيب الإنسان مات منهم ٦ مرضي، ثم توقف المرض بعد ذلك، ومن ثم عادت إنفلونزا الطيور H5N1 إلى

الظهور على السطح في ديسمبر من عام ٢٠٠٣ أساسا في كوريا الجنوبية، وبالإضافة إلى ذلك فإن حالات التفشي للمرض قد تم تقريرها في يناير ٢٠٠٤ في فيتنام واليابان وتايلاند وكولومبيا والصين. الموجة الأولى دامت خلال مارس ٢٠٠٤، والموجة الثانية حدثت في يناير وأغسطس ٢٠٠٤، والثالثة بدأت في ديسمبر ٢٠٠٤ وإستمرت، ووصلت لأوربا مؤخرا جدا، وحتى إلى أن أبلغت الدول التالية عن انتشار فيروس إنفلونزا الطيور بها من السلالة H5N1 وهي : كولومبيا، الصين، هونج كونج، إندونيسيا، اليابان، لاووس Laos، ماليزيا، كوريا الجنوبية، تايلاند، فيتنام، روسيا، كازاخستان، منغوليا، تركيا، رومانيا، كرواتيا. وصل الآن الإنتشار السريع الذي لم يسبق له مثيل لفيروس إنفلونزا الطيور من السلالة H5N1 avian influenza عبر دول شرق آسيا إلى أوربا مما يقلق منظمات الصحة الدولية، وتستمر الجهود الآن لإحتواء انتشار الفيروس المسبب للمرض. على الرغم من جهود السيطرة الشاملة أثناء السقوط في عام ٢٠٠٤ فإن حالات تفشي جديدة للـ H5N1 avian influenza إستمر الإخبار عنها في كمبوديا، هونج كونج، أندونيسيا، ماليزيا، تايلاند، وفي ٨ يونيو من عام ٢٠٠٥ ذكرت الصين بأن عدة مئات من الأوز المهاجر والطيور البرية الأخرى قد ماتت بفعل H5N1 avian influenza في الجزء الشمالي الغربي للبلاد، وفي نهاية صيف عام ٢٠٠٥ أفادت التقارير بأن H5N1 avian influenza بدأ يظهر في روسيا، كازاخستان ومنغوليا، وفي أكتوبر ٢٠٠٥ أبلغ عن نفس السلالة في الطيور في تركيا، رومانيا وكرواتيا. التقرير الصادر عن منظمة الأغذية والزراعة بالأمم المتحدة (الفاو) والمنشور في سبتمبر عام ٢٠٠٤م يتضمن أن avian influenza viruses أصبح مرض مستوطن في أجزاء جنوب شرق آسيا وخزانات الماء الحالية في البط، الطيور البرية والخنازير. الدراسات التي تقارن عينات الفيروس بمرور الوقت تضمنت أن الفيروس أصبح أكثر قدرة مرضية ويتقدم تدريجيا في الدواجن. السلالة الحالية من الفيروس أصبحت الآن قادرة على الحياة لعدة أيام طويلة في البيئة مقارنة بالسلالة التي ظهرت أولا. وجد الفيروس بشكل متزايد في الطيور المهاجرة الميتة (والتي عادة غير متأثرة إكلينيكيا بفيروسات HPAI viruses) وهذا يدعم الشدة المتزايدة للفيروس الحالي. المؤتمر الدولى الذي تبنته منظمة الصحة العالمية World Health Organization (WHO) and OIE

والذي عقد في مدينة Ho Chi Minh City في فبراير عام ٢٠٠٥ إستنتج بأن الخسائر الزراعية من سلالة الفيروس الحالية H5N1 avian influenza المتفشية في فبراير ٢٠٠٥ قدرت بعشرة بليون دولار، المشتركون في المؤتمر أيضا لاحظوا أن حوالي ١٠٠ مليون دولار مطلوبون في المنطقة لتقوية الصحة الحيوانية وخدمات التشخيص في المختبرات (٨، ١١١، ١١٢) .

بالإضافة إلى الإنتشار السريع لفيروس إنفلونزا الطيور H5N1 avian influenza في الدواجن، فإن ١٢١ حالة ظهرت في الإنسان مصابة بالسلالة الفيروسية H5N1 avian influenza، مات منها ٦٢ حالة، وذلك طبقا لبيانات منظمة الصحة العالمية في ٢٤ أكتوبر ٢٠٠٥، وحدثت أيضا حالات إصابة في تايلاند، فيتنام، كمبوديا، إندونيسيا. سلالة الفيروس H5N1 avian influenza تعتبر سلاح إجرام بيولوجي للأسباب التالية : أنه معدى جدا، يعطى معدل وفيات عالى، نتائج إقتصادية حادة لتفشي المرض، أعداد كبيرة من الطيور تحطم أو تموت من جراء انتشار المرض، إجراءات السيطرة تعرقل تجارة منتجات الدواجن من المناطق المتأثرة، إنخفاض أسعار منتجات الدواجن بشكل ملحوظ، للفيروس إمكانية عالية للطفرات الوراثية ونشأة سلالات جديدة تؤثر على أنواع جديدة، وباء هونج كونج في عام ١٩٩٧ والحالات المصاحبة له في الإنسان أظهرت قدرة الفيروس على إصابة البشر والطيور (١٠).

جروح Necropsy :

يمكن التعرف على فيروس إنفلونزا الطيور HPAI بمعدل الموت المرتفع في القطعان المتأثرة به وكذلك بواسطة الأعراض الإكلينيكية. ومن الأمراض الأخرى التي يمكن إعتبارها عند فحص الطيور التي تمتلك فيروس الإنفلونزا HPAI والتي تتضمن : مرض النيوكاسل، العدوى الحادة ببكتيريا القولون Escherichia coli، كوليرا الطيور الحادة التي تسببها Pasteurella multocida، إلتهاب الجيوب الجرثومى في البط. تستخدم الإختبارات السيرولوجية في الكشف عن المرض، نظرا لأن السيرم من الدواجن المصابة يمكن أن ينتج إختبارات أجسام مضادة موجبة yield positive antibody tests خلال ٣ – ٤ أيام بعد ظهور الإشارات الأولية لأعراض المرض، لذلك فإن الإختبارات

السيرولوجية يمكن أن تكون مفيدة في تشخيص المرض. ولا يوجد علاج فعال لفيروس إنفلونزا الطيور HPAI في الدواجن (٤).

الوقاية:

الطرق المقبولة لمنع إنفلونزا الطيور ملخصه أدناه، كإستجابة للحالة في آسيا في الوقت الحاضر، توجد عدة إستراتيجيات قصيرة الأمد أنتجت بواسطة وكالة الصحة الدولية في إجتماع ماليزيا في يوليو ٢٠٠٥، منظمة الصحة العالمية ومنظمة الأغذية والزراعة للأمم المتحدة (الفاو) أصدرت بيان تلخص فيه نظرة متشعبة تتضمن ما يلي : الجهود التربوية التي تركز على مزارع الفناء الخلفي والنطاق الضيق، والتي فيها حدثت معظم حالات إصابة البشر بفيروس إنفلونزا الطيور HPAI، تفريق الأنواع الحيوانية المختلفة عن بعضها مثل الدجاج، البط ، الخنازير، وإزالة إختلاط هذه الحيوانات مع البشر، عمل حوافز للمزارعين للإبلاغ عن الحالات المشكوك فيها ولتطبيق إجراءات السيطرة ، تطعيم قطعان الدواجن (١٠٧) .

تعزيز الأمن الحيوي:

أفضل طريقة لمنع HPAI من الإنتشار هي منع تعرض القطعان لفيروس الإنفلونزا، وهذا يعتمد على تشكيل مانع يفصل المزرعة عن البيئة الخارجية، الإستراتيجيات لخلق هذا المانع تتضمن ما يلي : تجنب الإتصال بين الدواجن المحلية والطيور البرية وخصوصا الطيور المائية ، توجد خطورة أكبر بالمناطق المفتوحة أكثر في إكتساب فيروس الإنفلونزا في المناطق التي توجد بها الطيور المائية المهاجرة حيث توجد طيور البحر وطيور الشاطىء، يستثنى الطيور المائية البرية من البرك التي تستعمل لتخزين ماء الشرب للدواجن، إذا لم يكن ممكنا تستثني الطيور البرية المائية من البرك، فإن ماء الشرب حينئذ يتم الحصول عليه من هذه المصادر والتي يجب معالجتها إما بالأشعة فوق البنفسجية أو بالكلور، تجنب دخول الطيور مجهولة المرض إلى القطيع، السيطرة على المرور البشري، يضمن الناس ذلك بالوصول إلى ملابس مجهزة صحيحة مثل الأحذية، القفازات، الوجه، غطاء الرأس، التزويد بملابس نظيفة ووسائل تطهير

للمستخدمين، عمل رخصة للعمال والعربات لدخول المزرعة، التنظيف الكلي وتطهير الأجهزة والعربات التي تدخل والتي تترك المزرعة ويجب أن يشمل ذلك الإطارات وعجلات الطائرة، عدم إقتراض أجهزة أو عربات من المزارع الأخرى، تجنب زيارة مزارع الدواجن الأخرى، عدم جلب الطيور من قنوات الذبح أو طيور حية من الأسواق لتعود إلى المزرعة (٩، ١٠٨) .

ممارسات السوق الحية:

عندما تفشي مرض إنفلونزا الطيور HPAI في هونج كونج عام ١٩٩٧ لوحظت صعوبات في منع انتشار فيروس الإنفلونزا في الأسواق الحية، من لحظة تأسيس الفيروس في الأسواق فقد أصبح من السهل إنتشاره بسهولة عن طريق حركة الطيور والصناديق أو المقايضة إلى المزارع والأسواق الأخرى، ومن المهم إتباع إتفاقيات الأمان الحيوي في أسواق الطيور الحية بالإضافة إلى المزارع . ويجب إستعمال البلاستيك بدلا من الصناديق الخشبية لسهولة التنظيف، ويجب تنظيف الميزان والأطباق من السماد والريش وأى حطام أخر، مع تنظيف وتطهير كل الأجهزة والصناديق والعربات قبل إرجاعهم إلى المزرعة، هذا مع الإبقاء علي الدواجن القادمة مفصولة عن غير المباعة وخصوصا إن كانت الطيور من قطعان مختلفة، كما يجب تنظيف وتطهير مكان الأسواق بعد كل يوم من أيام البيع، مع عدم إرتجاع الطيور الغير مباعة إلى المزرعة (٥) .

التطعيم:

الطيور الملقحة أو المطعمة Vaccinated birds تصبح أقل إحتمالا في تعرضها للإصابة وأقل إحتمالا في إفرازها للفيروس، ولذا فإن التطعيم يمكن أن يستعمل إما كآداة لدعم إستئصال أو كآداة للسيطرة على المرض وخفض الحمل الفيروسي في البيئة ، وقد وصفت منظمة الأغذية والزراعة للأمم المتحدة (الفاو) ثلاث إستراتيجيات واسعة للتطعيم هم : التطعيم كإستجابة لتفشي المرض بإستعمال نظرة التطعيم الدائرى أو الدوار "ring vaccination"، أو التطعيم إذا تم التعرف على دواجن عالية الخطورة، هذه النظرة يجب أن تستعمل بالإرتباط مع ذبح الدواجن المصابة . التطعيم ردا على

زناد مثل الدليل من معلومات المراقبة بأن HPAI virus دخل المنطقة. هذه النظرة يمكن أن تستعمل في الحالات عندما توجد إمكانية قد حددت لتحسين الأمان الحيوي (١١٠) .

تطعيم الخط الواقي الأساسي مثل تلقيح الدواجن أثناء إعادة مخزون من سلع المزارع في المناطق المصابة سابقا . ويوجد نوعين مختلفين من الفاكسين المتاح حاليا للإستخدام هما : الفاكسين غير النشط Inactivated وفيه يوجد أنتيجين فيروس إنفلونزا الطيور بشكل كامل في مستحلب نفطى، هذه الفاكسينات تستعمل محددات متجانسة homologous H (مثل H5 للسلالة المنتشرة في آسيا) ، وهذه العملية تعمل على إمتلاك أي من المحددات المتجانسة (مثل N1 للسلالة المنتشرة حاليا في آسيا) أو محددات N غير متجانسة . إستعمال المحددات غير المتجانسة N يسمح باستخدام المراقبة السيرولوجية لإختبار توزيع الفيروس من خلال إختبار الأجسام المضادة للـ N subtype من فيروس الحقل وهذه تعرف بنظرة DIVA ، نظرة الـ DIVA هذه إستعملت بنجاح أثناء تفشي LPAI في إيطاليا (٥٩، ٦٠) .

الفاكسين الناقل للفيروس المعاد الإتحاد Recombinant fowlpox ، وهو يحتوى على الجين الذي يقوم بتشفير إنتاج H5 antigen ، وهو ربما يكون أقل فاعلية في الدواجن الكبيرة بسبب التعريض المبكر للـ fowlpox virus . كلا أنواع اللقاحات تتعاطى بالحقن ، عدد من اللقاحات المبتكرة الإضافية إما أنها طورت أو تحت التطوير، والأمثلة تتضمن : لقاحات الوحدات الثانوية ، فاكسينات الـ DNA ، اللقاحات المستندة على الوراثة العكسية ، الفاكسينات التي تحتوى على الفيروس المحتوى على RNA التي تضاف لمياه الشرب ، الفاكسينات المحمولة على مرض نيوكاسيل التي تتعاطى عن طريق البخاخة (٩٠، ٩٦، ٩٧) .

السيطرة على تفشي مرض إنفلونزا الطيور في الدواجن :

توجد عدة خطوات يجب أخذها في الإعتبار للسيطرة على تفشي فيروس إنفلونزا الطيور HPAI والتي تشمل : السيطرة على حركة الطيور ومنتجاتها التي ربما تحتوى على الفيروس. يجب التعرف على المناطق المصابة وحركة الأدوات والطيور من هذه

المناطق والسيطرة عليها، فرض السيطرة على الحدود حسب الضرورة، تدمير الدواجن المصابة والتخلص من هذه العينات، وهذا يجب إجراؤه إنسانيا وبسرعة كلما أمكن ويفضل أن يكون ذلك خلال ٢٤ ساعة بعد تحديد إصابة القطيع، والطريقة الأكثر إستعمالا لذلك هي إستعمال غاز ثانى أكسيد الكربون الخانق، يجب عمل تنظيف صارم وتطهير للوسائل والأجهزة بعد الذبح، لا يسمح بدخول طيور جديدة للوسائل التي تربي أو توضع فيها لمدة ٢١ يوم على الأقل بعد الإخلاء والتطهير .

وطبقا لما نشر في عام ٢٠٠٣ عن تفشي السلالة H7N7 في هولندا فإنه قد تم عمل إخلاء كامل من المناطق المصابة لكى تكون إجراءات السيطرة أكثر فاعلية، وعلى أية حال عندما تصبح السلالة HPAI strain مستوطنة (كما هو حادث الآن في آسيا مع السلالة H5N1) فإن الجهود تبذل لإستئصال الفيروس من الدواجن في المناطق المتأثرة، ويحتمل أن يكون ذلك أقل فاعلية . الرمي الصحيح للجثث وكل المنتجات الحيوانية المتصلة بالقطيع المصاب يجب أن تؤدى في أمان حيوي وأسلوب مقبول بيئيا . علما بأن تطعيم القطعان قد يكون مناسب للسيطرة في بعض الحالات (٧، ٩٨) .

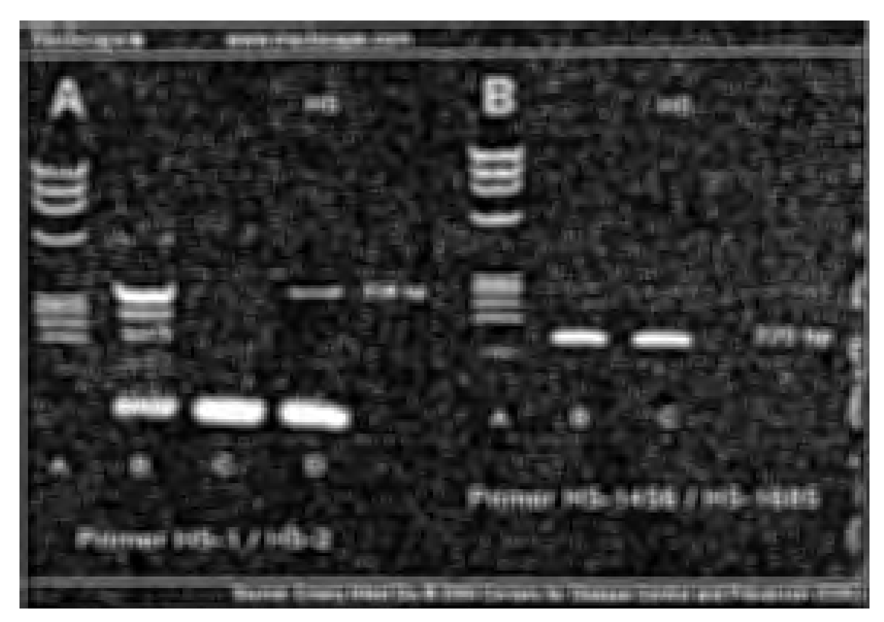
شذوذ فيروس إنفلونزا الطيور (H5N1):

تم تقرير أول حالة لإنفلونزا الطيور في مريض مصاب بالحمى وبالإسهال بدون أي أعراض تنفسية، إنفلونزا الطيور يجب أن تتضمن في التشخيص التفاضلي للمرضي الأعراض المعوية بالدرجة الأولى خصوصا إذا كان عندهم تاريخ في التعرض للدواجن . فيروسات إنفلونزا الطيور من النوع Influenza A viruses تقسم إلى تحت نوعين هما hemagglutinin and neuraminidase subtypes ويعتمد هذا التقسيم على الإختلافات الأنتيجينية على سطحهم الجليكوبروتينى، تم التعرف على ١٥ سلالة من النوع الأول hemagglutinin (H1-H15) وعلى تسعة من النوع الثانى neuraminidase subtypes (N1-N9)، ثلاثة فقط من hemagglutinin subtypes (H1, H2, and H3) وإثنان من neuraminidase subtypes (N1 and N2) ، أسست كأنساب مستقرة في البشر بسبب أن الخزان الطبيعي للإنفلونزا influenza A subtypes وجد في الطيور والطائر المائي، الأنواع الفرعية ما عدا تلك الموجودة في البشر توجد بها إمكانية عبور مانع الأنواع

وإصابة الإنسان . فيروس إنفلونزا الطيور H9N2 تم عزله من طفلين في هونج كونج في عام ١٩٩٩، بينما سلالة فيروس إنفلونزا الطيور (H7N7) أصابت ٨٩ شخص أثناء تفشي المرض في الدواجن في هولندا عام ٢٠٠٣ وبالرغم من ذلك تسببت هذه الإصابات في حالات معتدلة وحيدة، التفشي الأول للمرض في الإنسان لسلالة فيروس إنفلونزا الطيور عالية الشدة H5N1 حدثت في هونج كونج عام ١٩٩٧، مات ٦ من بين ١٨ حالة مؤكدة العدوى بالفيروس، على الرغم من محاولات منع المرض فإن حالتين من إنفلونزا influenza A H5N1 حدثت في هونج كونج في فبراير عام ٢٠٠٣ تلاها حالات تفشي في فيتنام وتايلاند في يناير ٢٠٠٤ (٧، ١٠١) .

يمكن الكشف عن فيروس إنفلونزا الطيور السلالة influenza A H5 strain باستخدام نوعين من البريمرز RT-PCR primers (شكل رقم ٣٣) ، وإذا إصيب شخص بفيروس إنفلونزا الطيور فإننا سنجد أن العديد من الطيور تموت بالقرب من منزله وإذا فحصنا هذه الطيور باستخدام المزارع الفيروسية سنجدها موجبة للـ H5N1.

تم عمل مزرعة فيروسية لفيروس إنفلونزا الطيور H5N1 على خلايا الكلية (Madin-Darby canine kidney cell monolayers) بقسم العلوم الطبية بالمعهد القومى للصحة في بنجاكوك بتايلاند، ويجرى إختبار الكشف عن الفيروس باستخدام RT-PCR assay الخاص بجين الهيماجلوتينين hemagglutinin gene للإنفلونزا A H5N1 . تم إختبار النموذج بالبريمر الخاص بالـ H5 gene، علما بأن مبادىء القراءة الأمامية للباديء H5-1 هي GCC ATT CCA CAA CAT ACA CCC، والبريمر العكسي H5-2 هي TAA ATT CTC TAT CCT CCT TTC CAA، بحجم منتج متوقع من 358 bp، يمكن تأكيد النموذج إيجابيا باستخدام بادءات مختلفة لتفاعل البلمرة المتسلسل للنسخ العكسي RT-PCR primers (القراءة الأمامية للبريمر H5-1456 هي ACG TAT GAC TAT CCA CAA TAC TCA، وللبريمر العكسي H5-1685 هي AGA CCA GCT ACC ATG ATT GC والذي يضاعف من قطعة DNA إلى 229 bp (٢، ٩٤).



شكل رقم ٣٣. يوضح تفاعل البلمرة المتسلسل في النسخ العكسي (RT-PCR) الخاص بحزمة جين (H5 gene band (358 bp لإنفلونزا الطيور السلالة H5N1 باستخدام البريمر H5-1/H5-2 primer، ومنه يتضح في يسار الشكل أن العمود A هو جزيء قياسي، العمود B هو H5 band معزولة من المريض حجمها (358 bp)، العمود C هو negative control، العمود D هو positive control، أما يمين الشكل فهو تفاعل البلمرة المتسلسل في النسخ العكسي لـ (H5 gene band (229 bp لفيروس إنفلونزا الطيور (H5N1) من مريض مصاب باستخدام البريمر H5-1456/H5-1685 primer ومنه يتضح أن العمود A هو جزيء قياسي، العمود B هو positive control، العمود C هو حزمة السلالة H5 المعزولة من المريض (229 bp).

تفشي مرض إنفلونزا الطيور:

في عام ١٩٩٩ أصدرت منظمة الصحة العالمية خطة إستعداد لوباء إنفلونزا الطيور لتوجيه مسئولى الصحة العامة في حالة ظهور فيروس إنفلونزا جديد مثل فيروس إنفلونزا الطيور avian influenza A(H5N1) virus، والذي سبب حاليا حالات تفشي للمرض في الإنسان في فيتنام وتايلاند إعتبارا من ٩ فبراير ٢٠٠٤م، حيث يوجد ١٨ مختبر تؤكد الحالات الإنسانية (١٣ حالة قتل) التي أقرت في تايلاند . هذه الحالات الوبائية للمرض لم يسبق لها مثيل بعدوى إنفلونزا الطيور A(H5N1) لقطعان الطيور

في كمبوديا والجزيرة الصينية، إندونيسيا، اليابان، كوريا الجنوبية، فيتنام، تايلاند. تنتظر لاووس Laos مختبر تأكيدي لتحديد تحت النوع laboratory subtyping confirmation، ولقد أبلغت باكستان وتايوان عن فيروس إنفلونزا الطيور avian influenza A في الدواجن ولكن ليست السلالة H5N1 strain (٩٣، ٩٩).

بالتفشي الحالي لمرض إنفلونزا الطيور (شكل رقم ٣٤) ، فإن فريق من مراكز السيطرة على الأمراض ومنعها بالولايات المتحدة الأمريكية سافر إلى المناطق المتأثرة للعمل مع مسئولي منظمة الصحة العالمية والصحة العامة المحليين لتقييم الحالة. إن هذا التحقيق يركز على تمييز الفيروس المعزول من الحالات الإنسانية والدواجن، لتحديد كيف أن الناس أصبحوا مصابين ولعمل مراقبة متزايدة لتقرير أي من حالات الإصابة في البشر إستمرت في الإصابة. النتائج التمهيدية لتتابع المادة الوراثية DNA sequencing في السلالة H5N1 strain المعزولة من حالات تفشي المرض في فيتنام أظهرت إختلافات معنوية بين هذه السلالة H5N1 والسلالات المتحصل عليها أثناء تفشي المرض في هونج كونج في عام ١٩٩٧ و ٢٠٠٣ والتي تضمنت أن الفيروس قد تغير بفعل الطفور (١٥، ١٠٣).



شكل رقم ٣٤. يوضح مزارعو الدواجن وهم يتخلصون من دجاجهم الميت في القرية الإندونيسية Gresik ولقد أصدرت منظمة الصحة العالمية توصيات مؤقته لحماية الناس المشتركين في الذبح الجماعي للطيور المصابة فعلا بفيروس الإنفلونزا avian influenza A(H5N1) virus .

النتائج التمهيدية أظهرت أيضا بأن كل الجينات من السلالة الفيتنامية ما زالت من الأصل الطيري are still of avian origin، والتي تعنى بأن الفيروس حتى الآن لم يكتسب جينات من سلالات الإنفلونزا التي تصيب البشر، مثل هذا الإستملاك سيزيد من إمكانية أن فيروس الإنفلونزا من الأصل الطيري يمكن أن ينتقل بسهولة من إنسان إلى أخر . يعتقد أن الحالات الإنسانية كان سببها الإتصال بالدجاج أو بمخلفاته وليس من أكلهم للدجاج أو لبيض الدجاج ، في التفشي الحالي لمرض إنفلونزا الطيور لا يوجد دليل عن إنتقاله من شخص لشخص أخر ، بإستثناء إحتمال أن إثنين من الأخوات المصابة في فيتنام كانت لا زالت حالتهم موضع تحري . الإنتقال الأكفأ من شخص لأخر يكون محتمل بقذف نقطة والتي ستؤدى إلى إنفجار وباء الإنفلونزا influenza A. الأنواع الثلاثة من الإنفلونزا (influenza A) والتي وجدت في العديد من الحيوانات المختلفة، توجد إمكانية لعبورها الأنواع وقد عملت على التورط في ثلاث أوبئة للإنفلونزا في القرن العشرين (عام ١٩١٨، ١٩٥٧، ١٩٦٨). التاريخ يخبرنا بأن الأوبئة تحدث متى توافرت ثلاث شروط : أن ظهور فيروس الإنفلونزا influenza A virus والذي فيه hemagglutinin subtype يختلف تماما عن ذلك الموجود في السلالات الموزعة في البشر في العديد من الأعوام الماضية، أن يكون هناك نسبة عالية من الناس قابلين للإصابة في المجتمع (وبمعنى أخر سكان من البشر بتترات جسم مضاد منخفضة low antibody titres إلى السلالة الجديدة) ، وشخص كفوء في النقل إلى شخص أخر للفيروس الجديد المسبب والمرافق للمرض الإنسانى. تضع خطط إستعداد منظمة الصحة العالمية لوباء الإنفلونزا خطوط عريضة للخطوات التي يجب مراعاتها خلال ظهور سلالة فيروسية جديدة من فيروس الإنفلونزا في حالة إنسانية واحدة (من المرحلة صفر : مستوى الإستعداد رقم واحد)، تأكيد الحالات الإنسانية المصابة لأكثر من ٢ (حالة الإستعداد من صفر: المستوى الثانى)، تأكيد الإنتقال من إنسان لأخر يرفع حالة الإستعداد من (صفر إلى المستوى الثالث)، بحلول ٩ فبراير تصاعدت الخطة للدخول في مرحلة (صفر — المستوى الثانى) الأعمال التي ستؤخذ بواسطة منظمة الصحة العالمية في المرحلة صفر : المستوى الثانى (phase 0, level 2) تتضمن المساعدة في ملاحظة التفشي والترويج للمراقبة المحسنة دوليا ومحليا، وتطوير وتقييم اللقاحات ضد سلالة الفيروس الجديدة (١٢) .

الإدارة الإكلينيكية :

الإشارات المخبرة والأعراض لفيروس إنفلونزا الطيور في الإنسان تتراوح من أعراض تشبه الإنفلونزا بالضبط (مثل، الحمى، السعال، وألم في العضلات وإلتهاب الحنجرة) إلى عدوى العين وإلتهاب رئوى ، ويلازم ذلك أعراض ضيق حادة في التنفس، الفشل المتعدد للعضو، رفع مستويات إنزيمات الكبد وحالات تخثر غير عادية للدم . في الوقت الحالى توصي الصحة الكندية بتعزيز جهود المراقبة بكل أقسام الصحة العامة والمستشفيات والأطباء الإكلينيكيين. إن النية في تمييز المرضي المصابين بإلتهاب رئوى غير مفسر أو بإعياء تنفس حاد والذين سافروا إلى بلاد مورطة بالمرض – وتعرضوا لمواجهة واحدة لتفشي فيروس إنفلونزا الطيور avian influenza A(H5N1) الذي بصيب الطيور أو العشائر البشرية – خلال عشرة أيام منذ بداية الأعراض، وينصح الأطباء في هذه الحالة بعزل المريض (١٨).

الوقاية:

تتحرك منظمة الصحة العالمية للأمام بالإجراءات التي تتطلب الإنتاج السريع لفاكسين إنفلونزا قادر على حماية الناس ضد سلالة فيروس إنفلونزا الطيور H5N1 strain of avian influenza A التي إكتشفت مؤخرا في فيتنام، هذه العملية تأخذ وقتا، الفيروس المستخدم في اللقاح يتم تنميته في أجنة الدجاج، وعلى أية حال بسبب أن السلالة H5N1 كانت قاتلة جدا للدجاج، فإن الفيروس يجب أولا أن يكون معدل وراثيا من خلال الوراثة العكسية reverse genetics، حيث تنتخب المعلومات الوراثية من الفيروس المتحصل عليه من الحالات الحقيقية الدمجة مع الفيروس المعملي . إن الهدف هو إنتاج فيروس يتوافق مع المناعة الوقائية ويمكن أن يعدل ولا يكون قاتل على المدى الطويل لأجنة الدجاج المستخدمة في إنتاج اللقاح، ومن لحظة إنتاج الفيروس الأولى prototype virus، فإن التجارب الإكلينيكية سوف تبدأ لتقرير الجرعة المثلي. الجهود جارية أيضا لتقييم الخيارات العلاجية المستخدمة في علاج ومنع العدوى بفيروس الإنفلونزا influenza A(H5N1)، تجرى الإختبارات الوراثية التمهيدية في CDC laboratories في أطلانطا، لندن، هونج كونج ، والتي تقترح أن

H5N1 strain تكون مقاومة لـ amantadine and rimantadine ولكن يعتقد بأنها قابلة لمثبطات neuraminidase inhibitors ولا زالت فحوص إضافية أخرى تجرى لتأكيد ذلك (٢٣) .

توصي منظمة الصحة العالمية بالذبح السريع والعاجل للطيور المصابة وعشائر الطيور المعرضة لإزالة مخزون السلالة H5N1 strain، مشابها لعملية الذبح التي جرت في هونج كونج عام ١٩٩٧ والتي جعلت العديد من الخبراء يعتقدون في تفادى وباء الإنفلونزا، في ذلك الذبح حوالى ١,٥ مليون طائر تم تحطيمهم خلال ثلاث أيام من قبل العمال الحكوميين الذين تم تدريبهم وحمايتهم بالأقنعة والقفازات والرداءات . الملاحظات اللاحقة إكتشفت H5 antibodies في حوالي ٣٪ من الناس المشتركين في عملية الذبح، ١٧ ٪ من عمال الدواجن، ٣,٧ ٪ من عمال الرعاية الصحية المكشوفين، ٠,٧٪ من عمال الرعاية الصحية غير المعرضين، ولم تحدث حالات مرضية حادة في التنفس. بالإضافة إلى ذلك عملت منظمة الصحة العالمية على إعاقة تسويق الدواجن الحية إلى المستهلكين في المناطق التي تواجه حاليا حالات تفشي بإنفلونزا الطيور avian influenza A(H5N1). وقدمت بعض الدول قيود تجارية لحماية الصحة الحيوانية بها، وعلى أية حال فإن البيانات المتوفرة لا تقترح بأن منتجات الدواجن المصنعة (مثل الدواجن المجمدة والمنتجات المشتقة منها) أو البيض من المناطق المتأثرة يمثل خطر للصحة العامة (شكل رقم ٣٥ يوضح الدواجن المصابة) . يقتل الفيروس بالحرارة العالية . يجب أن تزاول أهمية نظافة الغذاء الجيد ويتضمن ذلك الغسيل اليدوي ومنع انتشار التلوث والطبخ الشامل إلى ٧٠ درجة مئوية (١٠٩) .

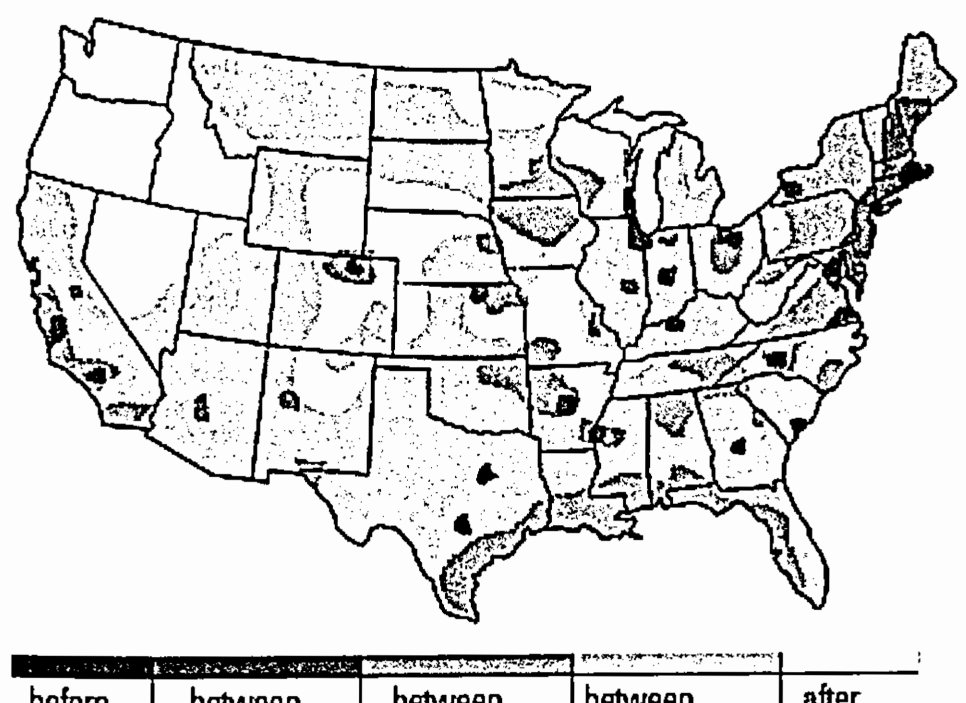


شكل رقم ٣٥. يوضح أعراض الإصابة بفيروس إنفلونزا الطيور، والذي ينتج عنه في الإنسان حدوث حمى وسعال وعدوى للعين وألم في العضلات.

وعلى العموم فإن الإنفلونزا هي مرض فيروسي معدى جدا والذي يحدث بالضبط كأوبئة أثناء الشهور الباردة، يتأثر بالفيروس المسبب للمرض كل عام عدد ١٠٠ مليون شخص في أوربا، اليابان، الولايات المتحدة الأمريكية وحدها . تنشأ السلالات الوبائية من الحيوانات وتوجد بها إمكانية أن تسبب معدلات مرضية وفناء أو موت عالى في العشائر البشرية. يتطلب المرض مستوى عالى من الإستعداد على مستوى المواطن ودول المجموعة الأوربية والمناطق المتأثرة، ويجب صياغة خطط الإستعداد الوبائية الوطنية، ويحتمل أن يكون التطعيم هو أحد الإجراءات الناجحة، وعلى أية حال فإن نقص اللقاح أو الفاكسين محتمل جدا في الحالات الوبائية، وهذا يتطلب آلية لضمان وصول عادل للقاحات إلى المناطق أو الدول المتأثرة بالفيروس (٢١)، الجدول رقم (٨) يوضح سلالات الفيروس التي إنتشرت في الدول المختلفة ومعدل الإصابة بالفيروس ومعدلات الموت، وحالات النقل من إنسان إلى إنسان، كما يوضح الشكل رقم ٣٦ انتشار مرض الأنفلونزا الأسبانية عام ١٩١٨ (H1N1) والتي قتلت نصف مليون أمريكي، ٤٠ مليون على مستوى العالم.

جدول رقم ٨. التفشي الحديث لمرض إنفلونزا الطيور في العالم.

Period	Subtype	Site	Human cases(lab confirmed)	Human deaths(lab confirmed)	Carriers	Human-to-human transmission	Measures
1997	H5N1	Hong Kong SAR	18	6	Chicken Ducks Geese	Yes	1.5 M chicken culled
1999	H9N2	Hong Kong SAR	2 (Plus 5 in mainland)	0	Chicken	Uncertain	
2003	H7N7	Netherlands Belgium Germany	89*	1	Chicken	Yes*	30 M birds culled
2003	H5N1	Hong Kong SAR	2	1	?	No	22000 chicken culled
2003	H9N2	Hong Kong SAR	1	0	?	No	
2004	H5N1	Vietnam	7	6	Chicken Ducks Pigs	Uncertain	2.9 M chicken destroyed
2004	H5N1	Thailand	3	2	Chicken	Uncertain	10.7 M birds destroyed



شكل رقم ٣٦. مرض إنفلونزا الطيور الوبائي في عام ١٩١٨ الناتج عن الإنفلونزا الأسبانية influenza A (H1N1) والتي قتلت نصف مليون أمريكي، ٤٠ مليون على مستوى العالم.

إنفلونزا الطيور كمرض جديد :

نظرا لأن كل أنواع الإنفلونزا المعروفة من الأنواع الفرعية A subtypes توجد في خزان الطيور المائية، فإن الإنفلونزا ليست مرضا قابلا للإستئصال، لذا فإن منع المرض والسيطرة عليه هي الأهداف الواقعية الوحيدة. إن الناس والخنازير والطيور المائية هي المتغيرات الأساسية المصاحبة لإنتقال فيروس الإنفلونزا عبر الأنواع وظهور سلالات وبائية جديدة للإنسان. يسكن سوق الطيور الحية مدى واسع من الطيور (الدجاج،

البط، الأوز، الحمام، ديك رومى، طير غينيا، الدراج) مصاحبا للخنازير في الدول التي تقوم بتربيتها ويباع مباشرة للجمهور مما يعطى جو بارز للخلط الوراثي وإنتشار فيروسات الإنفلونزا ولذا فإنه يجب أن تراقب هذه الطيور بالنسبة لفيروسات الإنفلونزا، وعلاوة على ذلك فإنه إذا كانت الخنازير هي سفينة الخلط لفيروسات الإنفلونزا فإن مراقبة هذه العشيرة ربما تعطى نظام إنذار مبكر للبشر. يواصل فيروس الإنفلونزا التطور مما يترتب عليه ظهور أنتيجينات جديدة new antigenic variants مختلفة (وهذه تسمى بالسلالات المنجرفة drift strains) والتي تظهر بشكل ثابت وتسبب الأوبئة السنوية. بالإضافة إلى ذلك فإن السلالات بالنسبة لمعظم البشر الذين ليس لديهم مناعة تظهر فجأة، وينتج عن ذلك الأوبئة التي تتفاوت من جدية إلى هائلة. فيروسات الإنفلونزا فريدة بين الفيروسات التي تصيب الجهاز التنفسي لأنها تمر بإختلافات أنتيجينية كبيرة antigenic variation، كلتا الأنتيجينات السطحية لفيروسات الإنفلونزا influenza A تمر بنوعين من الإختلافات هما : الإنجراف والتغيير drift and shift، الإنجراف الأنتيجينى Antigenic drift هو تغيرات طفيفة في كل من الهيماجلوتينين والنيورامينيز hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA)، بينما التغيير الأنتيجينى antigenic shift يتضمن تغيرات كبيرة ورئيسية في هذه الجزيئات تنتج من إستبدال قطعة جينية (١٩).

الخزانات المائية من فيروسات الإنفلونزا

The Reservoirs of Influenza A Viruses:

الطيور المائية تعتبر خزانات لعدد ١٥ نوع فرعى من فيروسات الإنفلونزا influenza A viruses، في البط البري تتضاعف فيروسات الإنفلونزا بشكل مفضل في الخلايا المبطنة للمنطقة المعوية ولا تتسبب في أعراض مرضية وتفرز بتركيزات عالية في البراز (تصل إلى حوالي up to $10^{8.7}$ 50% egg infectious doses/g)، فيروسات إنفلونزا الطيور عزلت من المادة البرازية الملقاه حديثا ومن ماء البحيرة الغير مركز، والذي يتضمن أن الطير المائي طريق كفوء جدا لنقل الفيروسات، وبمعنى أخر بواسطة المادة البرازية في إمداد المياه، ومنذ أن كان عدد كبير من البطات الصغيرة السريعة

التأثير تفقس كل سنة في كافة أنحاء العالم فإن العديد من الطيور تصاب بالفيروس المراق في الماء.

هذه توضح الحادثة العالية للعدوى الفيروسية في البطات الكندية خصوصا عندما وصلت إلى ٣٠٪ إمكانية إراقة بالفيروس قبل هجرة السقوط، الإرسال بالبراز يعطى أيضا طريق للبطات البرية كما تهاج خلال المنطقة لنشر فيروساتها إلى الطيور المحلية والبرية الأخرى. الطبيعة غير المعدية avirulent nature لفيروس إنفلونزا الطيور في البط و wading birds ربما تنتج من الأقلمة الفيروسية لهذا العائل خلال العديد من القرون من الزمان، والتي خلقت خزان يضمن تخليد الفيروس، ولذلك فإن البط ، wading birds ربما يحتلان موقع مهم في التاريخ الطبيعي لفيروسات الإنفلونزا. فيروسات الإنفلونزا من الأصل الطيري ورطت في حالات تفشي الإنفلونزا في الثدييات مثل الحيتان والخنازير، وأيضا في الدواجن المحلية (٢٤).

طرق تطور فيروسات الإنفلونزا :

الدراسات على علم بيئة فيروسات الإنفلونزا قادت إلى الفرضية التي تنص على أن فيروسات إنفلونزا الثدييات إشتقت من الخزان المائي لإنفلونزا الطيور، التدعيم لهذه النظرية جاء من التحليلات الوراثية phylogenetic analyses لتتابع الأحماض النووية لفيروس الإنفلونزا influenza A viruses من عوائل مختلفة، ومن مناطق جغرافية مختلفة وأنواع فرعية من الفيروسات. تحليل جين النيوكلوبروتين nucleoprotein (NP) gene أظهر أن فيروسات إنفلونزا الطيور تطورت إلى خمس أنساب مضيفة متخصصة. الإنسان وفيروسات الخنزير الإنسانية لها علاقة وراثية كمجموعة أخوية have a genetic "sister group" relationship، والتي أظهرت أنهما تطورا من أصل مشترك، يظهر السلف المشترك للفيروسات البشرية وفيروسات الخنزير الإنسانية بأنه يكون فيروسا طيريا سليما كذلك، مثل فيروسات إنفلونزا الطيور التي توزع حاليا في الخنازير في أوربا والذي تشتق كل جيناتها من المصادر الطيرية. الدراسات على النيوكلوبروتين والأنساب الجينية الأخرى في الأنواع الطيرية تظهر أنساب تحتية sublineages للإنفلونزا في أوربا وآسيا والأمريكتين Eurasia

and the Americas، وهذا يشير إلى أن الطيور المهاجرة تتحرك بين هذه القارات (هجرة عرضية) لها قليلا أو لها دور في إرسال فيروس الإنفلونزا، بينما الطيور التي تهاجر طوليا يظهر أنها تلعب دور رئيسي في إستمرار عملية تطور الفيروس.

تظهر التحليلات الوراثية Phylogenetic analyses لتغييرات الأحماض النووية أن فيروسات إنفلونزا الطيور، على خلاف السلالات الفيروسية الثديية، لها نسب تطورية منخفضة have low evolutionary rates. وفي الحقيقة تبدو فيروسات إنفلونزا الطيور في الطيور المائية في حالة تطورية ثابتة to be in evolutionary stasis بدون دليل تطور صافي خلال الستون عاما الماضية. التغيرات النيوكليتيدية تبدو مستمرة بمعدل متماثل في فيروسات إنفلونزا الطيور والثدييات. وعلى أية حال فإن هذه التغيرات لا تتسبب طويلا في تغيير الأحماض الأمينية في فيروسات إنفلونزا الطيور، بينما كل ٨ قطع جينية لفيروس إنفلونزا الثدييات تواصل تجميع التغييرات في الأحماض الأمينية. يقترح المستوى العالي للحماية الوراثية أن فيروسات الطيور تقترب من أو تصل إلى المعدل الأمثل، بينما تغييرات النيوكليتيدات لا تزود بأى فائدة إنتخابية، وهذا أيضا يعنى أن مصدر الجينات لفيروسات الإنفلونزا الوبائية توجد شكليا بدون تغيير في خزان الطيور المائية، النتيجة الأكثر أهمية للدراسات الوراثية phylogenetic studies هي تلك السلالة من الفيروسات التي سببت الإنفلونزا الأسبانية Spanish flu في عام ١٩١٨م، وكذلك الفيروسات التي أعطت قطع جينية للأوبئة الآسيوية عام ١٩٥٧م وفي هونج كونج عام ١٩٦٨ والتي لا زالت توزع في الطيور البرية بتغيرات طفرية ضعيفة أو بدون تغيرات طفرية (٢٠).

ظهور وإعادة ظهور فيروس الإنفلونزا A الجديد في البشر

(Emergence and Reemergence of "New" Influenza A Virus in Humans)

خلال القرنين ونصف الماضيين، من ١٠ إلى ٢٠ وباء إنفلونزا بشري كنست الكرة الأرضية، أكثر حالات التدمير هي ما تسمى بالإنفلونزا الأسبانية من عام ١٩١٨ إلى عام ١٩١٩ م والتي سببت أكثر من ٢٠ مليون حالة موت وأثرت على أكثر من ٢٠٠

مليون إنسان، كلا الحالات الوبائية من المحتمل أنها نشأت من الطيور المائية. منذ أن تم عزل فيروس الإنفلونزا الإنسانى في عام ١٩٣٣ فإن أنواع فرعية من فيروس الإنفلونزا البشرى new subtypes of human type A influenza viruses قد حدثت: H2N2 وهو فيروس إنفلونزا آسيوي إستبدل بالـ H1N1 في عام ١٩٥٧، وبالـ H3N2 فيروس في هونج كونج والذي ظهر في عام ١٩٦٨، وبفيروس H1N1 virus الذي ظهر في عام ١٩٧٧. كل من هذه الأنواع الفرعية الجديدة ظهرت أولا في الصين، وتقترح السجلات أن الأوبئة السابقة كان أصلها أيضا في الصين. الدراسات السيرولوجية والفيروسية إقترحت أنه منذ عام ١٨٨٩ كان هناك ست حالات من دخول الفيروس تحمل النوع الفرعي HA subtype والتي غابت عن العشيرة البشرية بعض الوقت، و٣ حالات فرعية بشرية من HA ظهرت دوريا مثل H2 viruses في عام ١٨٨٩، H3 في عام ١٩٠٠، الـ H1 في عام ١٩١٨، الـ H2 مرة ثانية في عام ١٩٥٧، الـ H3 مرة ثانية في عام ١٩٦٨، والـ H1 مرة ثانية في عام ١٩٧٧ (١٧).

يشير دليل التحليلات الوراثية Phylogenetic evidence أن كل الفيروسات الجديدة new H1N1 virus من الأصل الطيري وليست reassortant والتي إستطاعت أن تظهر في البشر والخنازير قبل إنفلونزا عام ١٩١٨ وإستبدلت بسلالات الفيروس البشري السابقة. أي أن الفيروسات دخلت أولا إلى الإنسان وبعد ذلك إنتقلت إلى الخنازير أو العكس بالعكس فإن هذا لا زال مجهولا. إعادة ظهور سلالة فيروس الإنفلونزا الروسية H1N1 Russian في عام ١٩٧٧ يبقي لغزا حتى الآن (١٤).

كيف تنتشر فيروسات الإنفلونزا:

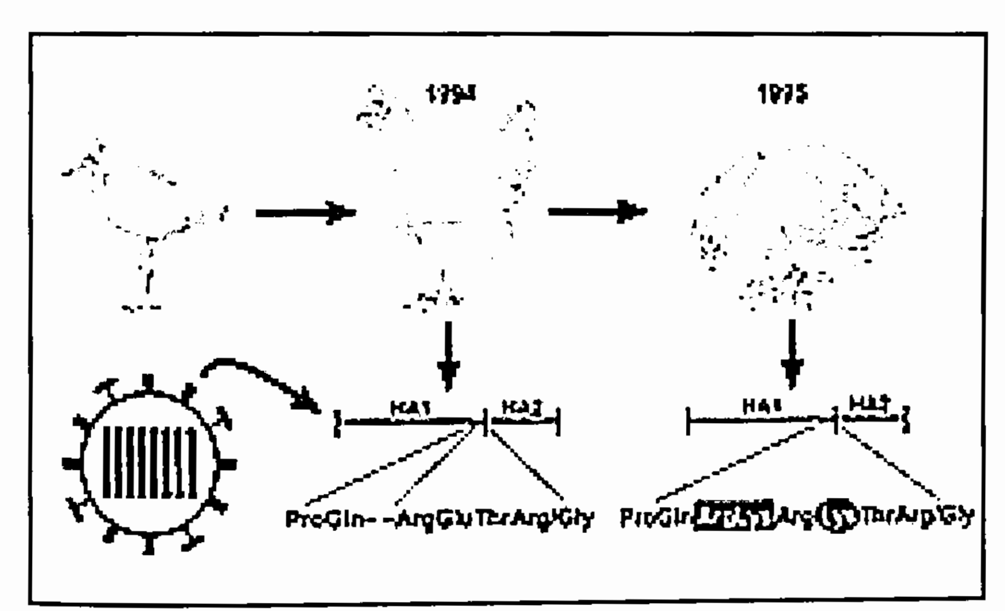
تنتشر فيروسات إنفلونزا الطيور في الطيور البرية بالإرسال البرازى عن طريق الفم من خلال إمداد المياه، الإرسال الأولي لفيروسات إنفلونزا الطيور إلى الثدييات يتضمن الخنازير والخيول ومن المحتمل أن يحدث هذا أيضا بواسطة التلوث البرازى للمياه. وقد إفترض Scholtissek أن إستعمال المادة البرازية من البط لمزارع السمك في آسيا ربما يساهم في إرسال فيروسات إنفلونزا الطيور إلى الخنازير، الطريق الأخر المباشر للنقل هو بواسطة إطعام قمامة الخنازير الغير معالجة أو جثث الطيور الميتة. رفع

الخنازير تحت البيوت الزجاجية وتغذيتها على جثث الطيور الميتة لوحظت في مناسبات نادرة في الولايات المتحدة الأمريكية، عزلت سلالة فيروس الإنفلونزا H5N2 من الخنازير التي تعيش تحت البيوت الزجاجية في بنسلفانيا أثناء تفشي الفيروس في عام ١٩٨٢. كل من الخنازير والدواجن ترفعان عموما على نفس المزارع التجارية. من منظور السيطرة على نقل فيروسات الإنفلونزا بين الأنواع فإن هذا غير مرغوب، لأنه ربما يسهل من إنتقال فيروسات الإنفلونزا بين الأنواع it may facilitate interspecies transmission of influenza viruses. بعد إرسال فيروسات الإنفلونزا إلى الخيول ، الخنازير أو الإنسان فإن طريقة انتشار فيروسات الإنفلونزا تعد تنفسية بشكل أساسي (١٣، ١٦، ٧٥، ٧٦، ٧٧).

ظهور فيروسات الإنفلونزا H5N2 في أمريكا الشمالية :

في عام ١٩٨٣ أصاب فيروس الإنفلونزا (H5N2 influenza virus) الدجاج والديك الرومي في بنسلفانيا وأصبح ذو مقدرة مرضية عالية جدا للدواجن became highly pathogenic for poultry. الدراسات السيرولوجية والفيروسية لم تعطى دليل على الإرسال أو إنتقاله إلى البشر، إستأصل الفيروس في النهاية بواسطة المحجر الصحى quarantine and extermination لأكثر من ١٧ مليون طائر تكلفتهم المباشرة تزيد عن ٦٠ مليون دولار والتكلفة غير المباشرة للصناعة تزيد عن ٢٥٠ مليون دولار أمريكي. الحديث جدا، هو أن السلالة عالية الإصابة من الفيروس H5N2 influenza virus ظهرت في الدجاج المحلي في المكسيك، وفي أكتوبر من عام ١٩٩٣ إنخفض إنتاج البيض وزادت معدلات الموت على مستوى الدجاج المكسيكي بالتصاحب مع الدليل السيرولوجي لسلالة فيروس الإنفلونزا H5N2 influenza virus، هذه السلالة الفيروسية عزلت في مايو ١٩٩٤، وبنهاية عام ١٩٩٤ حدث طفور في الفيروس ليحتوي على highly cleavable HA ولكن لا يزال مسبب للمرض في الدواجن بشكل معتدل. وخلال شهور، على آية حال، أصبح الفيروس مميت في الدجاج، وأظهر التحليل الوراثي Phylogenetic analysis للـ HA لفيروسات إنفلونزا الطيور، والتي تضمنت العزلات المكسيكية أن الفيروس الوبائي نشأ من دخول فيروس واحد من النسب الأمريكي

الشمالي إلى الدجاج المكسيكي كما يتضح من الشكل رقم ٣٧ . هذا الفيروس إستأصل من الدجاج بالمحجر الصحي وبإستعمال الفاكسين غير النشط أو غير الحي (٢٢، ٢٥).

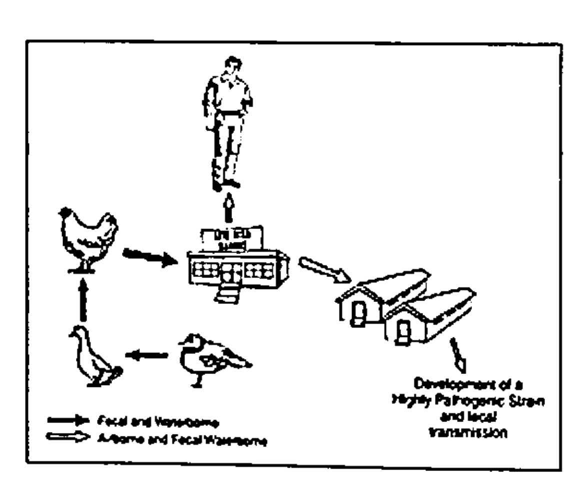


شكل رقم ٣٧. التغيرات الجزيئية المصاحبة لظهور فيروس الإنفلونزا (H5N2 influenza virus) عالي المقدرة المرضية في الدجاج في المكسيك، وفي عام ١٩٩٤ كانت السلالة الفيروسية غير المرضة nonpathogenic H5N2 في الدجاج المكسيكي متعلقة بالسلالة الفيروسية H5N2 المعزولة من طيور الشاطيء في خليج ديلوار Delaware Bay بالولايات المتحدة الامريكية في عام ١٩٩١. وفي عام ١٩٩٤ عزلت السلالة H5N2 المتضاعفة من الدواجن أساسا في الجهاز التنفسي وإنتقلت بسرعة على مستوى الدواجن ولم تكن عالية المقدرة المرضية. وخلال عام قادم أصبحت السلالة الفيروسية عالية القدرة المرضية، والهيماجلوتينين إكتسب حامضين أمينيين أساسيين هما الأرجنين والليسين، يحتمل بواسطة إعادة الإتحاد الكلاسيكي والطفرات للحامض الأمينى جلوتمك إلى الليسين في الموقع رقم ٣ من موقع الإنشطار لـHA1/HA2 .

أسواق الطيور الحية وأوبئة الإنفلونزا :

فيروس الإنفلونزا في دجاج بنسلفانيا من السلالة H5N2 التي إنتشرت في عام ١٩٨٣ إلى عام ١٩٨٤ وأوضحت أن أسواق الطيور الحية livc bird markets تلعب دور

مهم في انتشار فيروسات الإنفلونزا في أنواع الطيور . في عام ١٩٩٢ وصف Senne et al أسواق الطيور الحية بأنها حلقة مفقودة في علم أوبئة إنفلونزا الطيور بالنسبة لفيروسات الإنفلونزا من السلالة H5N2 – described live bird markets as the "missing link in the epidemiology of avian influenza," for H5N2 viruses، هذه الفيروسات H5N2 تسبب عدوى تحت إكلينيكية (تحت سريرية) في الدجاج في الأسواق ، كما حدث بواسطة فيروسات H5N1 في أسواق الطيور الحية في هونج كونج عام ١٩٩٧، وعلاوة على ذلك فإن البط في أسواق الولايات المتحدة الأمريكية قد تمت عدواه بأنواع فرعية مختلفة من influenza A viruses (شكل رقم ٣٨)، ويتضمن ذلك H2N2 viruses المتعلق أنتيجينيا بالسلالة الفيروسية الأسيوية Asian/57 (H2N2) viruses والتي إختفت في الإنسان (٢٦) .



شكل رقم ٣٨. ظهور فيروس الإنفلونزا H5N1 influenza في هونج كونج، ومن المفترض أن السلالة غير المرضة من فيروس الإنفلونزا nonpathogenic H5N1 influenza الذي إنتشر من هجرة الطيور المائية إلى البط بواسطة التلوث البرازى للمياه. إنتقل الفيروس إلى الدواجن وأصبح ثابتا في أسواق الطيور الحية في هونج كونج. أثناء الإنتقال بين الأنواع المختلفة أصبح الفيروس عالي المقدرة المرضية للدواجن ومن حين لأخر أرسل إلى البشر من الدواجن في الأسواق. على الرغم من مقدرته المرضية العالية للدواجن والإنسان، فإن H5N1 كان غير ممرض للبط والأوز .

إخلاء أسواق الطيور الحية والمزارع في الأراضي الجديدة بهونج كونج في ٢٩ ديسمبر ١٩٩٧ أوقف انتشار فيروسات الإنفلونزا H5N1 influenza viruses. الدرس المهم يمكن أن يتم تعلمه من هذا العمل في هونج كونج، أسواق الطيور الحية يحتمل أن تكون من حدائق التربية لكل من فيروسات إنفلونزا الطيور والثدييات . المراقبة السيرولوجية للدواجن في أسواق هونج كونج بالنسبة لفيروس الإنفلونزا H5N1 influenza virus تكون أول خطوة مهمة في وقف انتشار الفيروسات . الخطوة المهمة لدرجة أكبر سوف تخفض فرصة إرساله بين الأنواع بواسطة تسويق الدجاج منفصلا عن أنواع الطيور الأخرى (٣٦) .

دليل الحالة H5N1 في الإنسان في هونج كونج :

في ٢١ مايو من عام ١٩٩٧ مات طفل بعمر ٣ سنوات في هونج كونج في وحدة العناية المركزة في اليوم الخامس من علاجه بالمستشفي وكان تشخيصه النهائي حالة Reye syndrome ذات إلتهاب رئوى إنفلونزي حاد وضيق شديد في التنفس. ولم يكن عنده أي إشارة لأي مرض أخر يتضمن نقص المناعة أو مرض قلبي رئوى، وبعزل فيروس الإنفلونزا من خلايا MDCK والتي كانت غير قادرة على نمو أي بكتيريا مرضية من النماذج التنفسية، وفي تجارب تثبيط الهيماجلوتينين فإن الفيروس لم يتفاعل مع سيرم العزلات الحديثة للإنسان والأنواع الفرعية للخنازير. وفي تجارب تثبيط الهيماجلوتينين بإستعمال مضاد السيرم إلى ١٤ نوع فرعي to 14 H subtypes أظهر أن العزلة هي H5 influenza A virus، إختبارات تثبيط Neuraminidase بإستعمال مضاد السيرم لعدد ٩ مجموعات فرعية N subtypes، تضمنت أن neuraminidase كان من النوع الفرعي N1 subtype. تحليل تتابع النيوكلتيتيدات لأجزاء من جينات HA and NA genes للفيروس سمحت بمقارنة وراثية مع فيروسات الإنفلونزا الأخرى. وقد أكدت التحليلات أن الفيروس من النوع H5N1 subtypes، كل من الـ ٨ قطع من RNA segments كان لها أصل طيري وأن الفيروس كانت له مقدرة مرضية عالية للدواجن. مساهمة العدوى بفيروس الإنفلونزا influenza A H5N1 virus في مرض الطفل أدى في النهاية إلى الموت، والذي أدى إلى تعقيد الموضوع هو معالجة الطفل بالأسبيرين، تعريف الفيروس مهم بسبب أنها أول عزلة موثقة لفيروس الإنفلونزا influenza A virus من هذا النوع الفرعي من الإنسان (٣١) .

توصيف فيروسات الإنسان والدجاج في هونج كونج :

حدثت حالات تفشي إنفلونزا الطيور في هونج كونج في أواخر شهر مارس إلى بداية شهر مايو من عام ١٩٩٧. تأثرت ٣ مزارع دواجن منفصلة، معدل الوفيات الكلي بها تجاوز ٦٨٠٠ دجاجة أي تجاوز الـ ٧٠٪. المقارنة بين تتابع النيوكليتيدات nucleotide sequences لجينات H5 genes لكل من فيروس virus A في هونج كونج / ١٥٦/٩٧ وهي (HK97) (H5N1) وممثل فيروسات الدجاج التي تفشت في مارس وهي A/chicken/Hong Kong/258/97 (CkHK97) أظهرت درجة تماثل عالية فيما يخص H5 HA1 sequences. كما لوحظ فقط ثلاث إختلافات في الأحماض الأمينية في HA1 من HA، وهذا يؤكد العلاقة الوراثية phylogenetic relationship القريبة بين هذه الفيروسات، والتي يعود نسبها أو تنتمي إلى الفيروسات الأسيوية Eurasian lineage من النوع الفرعي subtype H5 viruses. تحليل تتابعات HA لعديد من البشر وعزلات فيروس الدجاج H5N1 أظهرت أنها تشكل تحت مجموعتين فرعيتين ترتبطان إرتباطا وثيقا بين الدجاج والعزلات الإنسانية. تحليل الأحماض الأمينية المتوقع وجودها في موقع الإرتباط المستقبل أظهر عدم وجود إختلاف يمكن ملاحظته بين عزلات الإنسان وفيروسات الطيور H5 viruses. ولذلك فإن H5 HA of HK97 كان من المحتمل أنها لم تكتسب تغيرات طفرية والتي تفضل التغليف بالـ sialic acids بالرابطة ٢ — ٦ إلى galactoside على الرابطة ٢ — ٣ المرتبطة بمستقبل الـ sialic acid المفضل بواسطة فيروسات الإنسان والطيور، على الترتيب . وعلى أية حال، فإن الفقد المحتمل لموقع الـ N-linked glycosylation عند الحامض الأمينى Asn 156، قريب من موقع إرتباط المستقبل، يمكن أن يؤثر على الإرتباط بالموقع الخلوى.

موضوع تتابع الأحماض الأمينية في موقع الإنشقاق cleavage site لجزيء الـ HA كان مصاحبا للمقدرة المرضية العالية لفيروسات إنفلونزا الطيور. العدوى التجريبية للدجاج بالسلالة HK97 أظهرت أنه بعد مرورها في خلايا الثدييات (مرة في الطفل ومرتين في خلايا MDCK cells) فإن الفيروس يبقي ذو مقدرة مرضية عالية للدواجن ،

كل ٨ دجاجات ملقحة بالسلالة HK97 المنماه في خلايا MDCK ماتت خلال ٣ أيام بعد العدوى. مقارنة تفاعلات 17 monoclonal antibodies (MAb) مباشرة ضد A/chicken/Pennsylvania/83 (H5N2) مع HK97 and CkHK97 في تقدير تثبيط الهيماجلوتينين أظهرت نشاطات أنتيجينية متشابهة similar antigenic reactivities مع الكل ولكن واحد من Mab أشار إلى إعادة الإتحاد الجينى بين هذه الفيروسات، وفائدة هذه الأجسام المضادة هي في التشخيص. نشاط شق الـ fetuin للـ NA أثبت أنه يتم تثبيطه بواسطة anti-NA antiserum. النسخ العكسي في تفاعل البلمرة المتسلسل باستخدام البريمر الذي يعمل على تضاعف النهاية 5' end من القطع الجينية NA gene segments أظهر أن هذا الجين من التركيب الوراثي N1 genotype. تحليل تتابع النيوكليتيدات ومقارنتها بتتابعات النيوكليتيدات المنشورة published NA sequences أكدت هذا الإيجاد وراثيا. تتابعات NA sequences أظهرت بشكل صريح وجود علاقة جزيئية قوية بين HK97 and CkHK97 كحذف فريد للنيوكليتيدة ٥٧ – في منطقة القصبة stalk region للـN1 gene لكلا نوعى الفيروس. كل من الـ ٨ قطع جينية أظهرت علاقة تماثل وراثي قريبة بين فيروسات HK97 and Ck/HK97، والأقل كانت ٩٨,٢ ٪ بالنسبة للنيوكلوبروتين، أما الجينات المتبقية فقد إختلفت من ٩٨,٨٪ إلى ١٠٠٪ تماثل (٣٥).

هل يمكن الوقاية من السلالات الوبائية لفيروس إنفلونزا الطيور:

بسبب أن كل الأنواع الفرعية لفيروسات الإنفلونزا المعروفة influenza A virus توجد في الطبيعة في الطيور البرية المائية، لذلك أوصت السلطات الزراعية بتجنب الإتصال المباشر وغير المباشر بين الدواجن المحلية والطيور البرية. الخطأ الكلاسيكي الحادث بواسطة مزارعي الدواجن والديك الرومي هو أن يرفعوا بضعة بطات محلية على البركة قرب حظائر الدواجن، هذه الطيور تجذب البط البري. حالات تفشي المقدرة المرضية العالية لسلالة فيروس الطيور H5N2 avian influenza في الدجاج والديك الرومي في بنسلفانيا والولايات المحيطة بها في عام ١٩٨٣ إلى عام ١٩٨٤، والسلالة H5N2 في المكسيك في عام ١٩٩٣ كان من المحتمل أن تمنع إذا كانت

الدواجن المحلية قد رفعت في البيوت المسيطر عليها بيئيا مع مستوى عالي من الأمن والوصول المحدد. إذا إفترضنا بأن الناس، الخنازير، الطيور المائية هي متغيرات رئيسية مصاحبة لظهور البقع الوبائية الإنسانية الجديدة، فإن الأوبئة الإنسانية من الإنفلونزا قد تمنع. المبادىء الأساسية المطبقة لمنع تفشي الإنفلونزا في الحيوانات الأليفة يجب أن تطبق هنا على حد سواء. السلالات الوبائية من الإنفلونزا الإنسانية تظهر نادرا، وعلى آية حال إنتقال فيروسات الإنفلونزا بين الأنواع قد لا تكون نادرة جدا، حوالى ١٠٪ من الأشخاص في التعرض المهنى للخنازير تكون أجسام مضادة لفيروس إنفلونزا الخنزير. أكثر حالات إنتقال الفيروسات من الخنازير إلى الإنسان يؤدى إلى نهاية مميتة (وهي لا تنتشر بشكل كفوء من الإنسان إلى الإنسان) . ومن غير المعروف تكرار أو تردد إنتقال الفيروس بين الأنواع القابلة للإصابة في جنوب الصين. إذا كان هناك مركز للإنفلونزا الوبائية والتكرار القابل للكشف للنقل بين الناس، الخنازير، البط، وإذا فهمنا الميزات الزراعية والإيكولوجية المشتركة في عملية النقل، فإن الأوبئة قد تكون قابلة للمنع. إذا كانت الخنازير سفينة الخلط الرئيسية لفيروسات الإنفلونزا في الممارسات الزراعية التي تفصل الخنازير عن الناس وعن البط يمكن أن تمنع الأوبئة المستقبلية. والأكثر أهمية هو أننا يمكن أن نؤثر على ظهور الأوبئة بتغيير طرق تسويق الطيور الحية بفصل الدجاج عن الأنواع الأخرى، خصوصا من الطيور المائية. أول حالة من فيروس إنفلونزا الطيور والذي عرف بـH5N1 ظهرت في عام ١٩٩٧ وهنا سنقوم بعرض بعض التساؤلات والإجابة عليها. في منتصف شهر أكتوبر ٢٠٠٥ إنحصر وباء إنفلونزا الطيور في آسيا حيث أصاب العديد من الطيور. أكثر من ١٠٠ مليون طائر قتلت ولكن غالبيتهم تم قتلهم من قبل مراقبيهم كمحاولة للسيطرة على الوباء بدلا من الفيروس نفسه. ومع ذلك سيكون أمرا خاطئا أن نعتقد أن الفيروس H5N1 غير مؤذى للطيور، فهو قاتل للطيور. الأوربيون أصبحوا قلقون لأن إنفلونزا الطيور تتحرك غربيا (خلال روسيا) محمولة بواسطة قطعان الطيور المائية. وحديثا في ١٣ أكتوبر ٢٠٠٥م أكدت بعض الطيور في دولة تركيا أن عندها H5N1 (وأنه مشكوك في وجود هذا الفيروس في رومانيا) (٣٧).

ما هي درجة سوء الإصابة بهذا الفيروس:

كان هناك أكثر بقليل من مائة حالة مؤكدة للعدوى بفيروس H5N1 في البشر تسببت في موت حوالي ٦٠ بمعدل موت يعادل ٥٠ ٪. كل هذه الحالات كانت في آسيا (فيتنام، تايلاند، كامبوديا، إندونيسيا، لكن العديد من الخبراء يشعرون بأن الصين يمكن أن تخفي حالات الموت فيها بفيروس إنفلونزا الطيور بسبب أن الصين لها سمعة سابقة في هذا الشأن)، أغلب الحالات البشرية كانت مرتبطة مباشرة بالإتصال بالدواجن المصابة بالفيروس H5N1. كانت هناك بضعة حالات ينتقل فيها الفيروس من إنسان لأخر ولكن كانت غير واضحة . حتى بين تلك الحالات لم يتعدى الإنتشار لأكثر من شخص واحد. وتلك علامة جيدة تشير إلى أن تلك الحالات المعينة ليس الإنتقال فيها حقيقيا من إنسان لأخر أو أن تلك السلالة H5N1 ليست معدية جدا (٣٤).

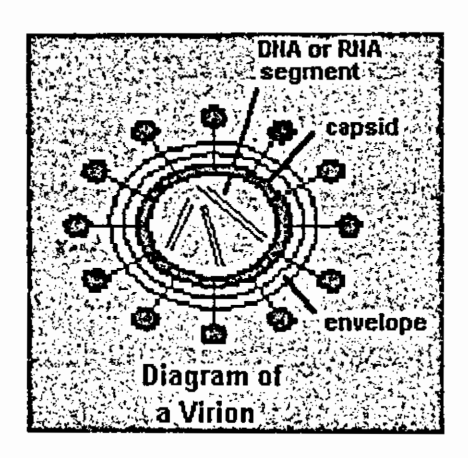
الجينات معادة الإتحاد لفيروس إنفلونزا الدواجن:

كانت البشرية دائما تحت تهديد فيروس أكثر خطورة يظهر ويسبب أوبئة هائلة. الأنظمة الحديثة في وسائل النقل تسهل أكثر لمثل هذه الفيروسات أن تنتشر بسرعة في كافة أنحاء العالم. الإنتهاك الثابت للإنسان وإستكشاف الأجزاء صعبة الوصول تجعل من المحتمل أكثر أن أي شيء سيء قد يظهر، وعلى أية حال من الجدير بالذكر أن نلاحظ أن تلك الفيروسات عادة معنا دائما ويتضمن ذلك طرق للإنتاج وإعادة الإنتشار. لذلك يمكن القول بأن الفيروسات مثل البشر تلعب لعبة التطور ولكن الفيروسات تحتال (٢٨).

ما هو الفيروس بالضبط:

يحتوى الفيروس على قليل من المادة الوراثية داخل غلاف واقي. المادة الوراثية ربما تكون DNA or RNA معتمدة على نوع الفيروس. الغلاف الواقي يسمى كابسيد capsid، والكابسيد ليس فقط يحمى الحامض النووى الحساس بالداخل ولكن أيضا يساعد الفيروس على إصابة خلايا العائل المضيف. بعض الفيروسات تمتلك غلاف

إضافي من البروتينات والسكريات والليبيدات المسروقة stolen من خلية العائل والتي فيها تم عمل الفيروس، جزىء الفيروس الكامل الذي يتكون من الحامض النووى، الكابسيد، الغلاف (حتى إذا كان غلاف واحد) يسمي فيرون virion (شكل رقم ٣٩).



شكل رقم ٣٩. جزىء الفيروس الكامل الذي يتكون من الحامض النووى، الكابسيد، الغلاف.

تصنيف الفيروس يستند على خصائص الأجزاء الثلاثة للفيرون virion. إنه نظام معقد يتطلب معلومات تفصيلية عن أنواع الأحماض النووية وتركيبها، وأشكال الفيروسات virion shapes، إرتباط الأجسام المضادة الخاصة binding of specific antibodies (وهي لها علاقة بالمناعة) ، وربما تتضمن تتابع الأحماض النووية نفسها. أسماء مجموعة الفيروسات ليست سهلة الإتباع لأنها غالبا تكون لاتينية وتسمى حسب نوع المرض الذي تحدثه والذي يكون عضو واحد من أسباب هذه المجموعة. على سبيل المثال تتضمن عائلة the family of Herpesviruses ليس فقط الفيروسات التي تسبب herpes ولكن أيضا الفيروسات التي تسبب جدري الدواجن chicken pox، والفيروس الأخر الذي يسبب mononucleosis وبعض السرطانات مثل Epstein-Barr virus. المثال الأخر هو تلك الفيروسات التي تسبب الحمى النزفية hemorrhagic fever (وهو مرض مميت جدا) توجد في ثلاث عائلات مختلفة هي :

Arenaviruses, Filoviruses and Arboviruses، ولذلك فلا عجب من أن طالب الطب توجد لديه صعوبة كبيرة في تعلم كل تلك الأنواع .

من أين تأتى الفيروسات ومن أين تحصل على جيناتها :

أصل الفيروسات مفهوم بشكل ضعيف، ولكن دارسو الفيروسات virologists يتفقون على أن كل فيروس بدأ بنسخ بضعة جينات مفيدة من خلايا عوائلهم. الفيروسات تفتقد أي براءة إختراع أو قوانين حقوق النشر إنها فقط تصنع نسخة من الجينوم المفيد في خلايا عائلها وتقوم بنقله. في أغلب الأحيان هذا الجينوم المفيد يدخل في تكاثر العائل والإتصال الخلوى وأى وظيفة أخرى مفيدة للخلية. خلال الأجيال يحدث طفور للجينات التي سرقتها الفيروسات، وعندما تحدث طفرة مفيدة خاصة فإن الفيروس سوف يستعملها لبقاؤه وعادة لضرر عائله المضيف. كما تمر السنوات والأجيال بهذه الفيروسات فإنها يمكن أن تتحول إلى أنواع أخرى بإيجاد جينات جديدة تنسخ وبعد ذلك تستمر في التطور في طريقها الخاص، ولذلك فإن الفيروسات تستعمل وراثة الإتحادات الجديدة recombinant genetics قبل فترة طويلة من تفكير الإنسان فيها (٢٧).

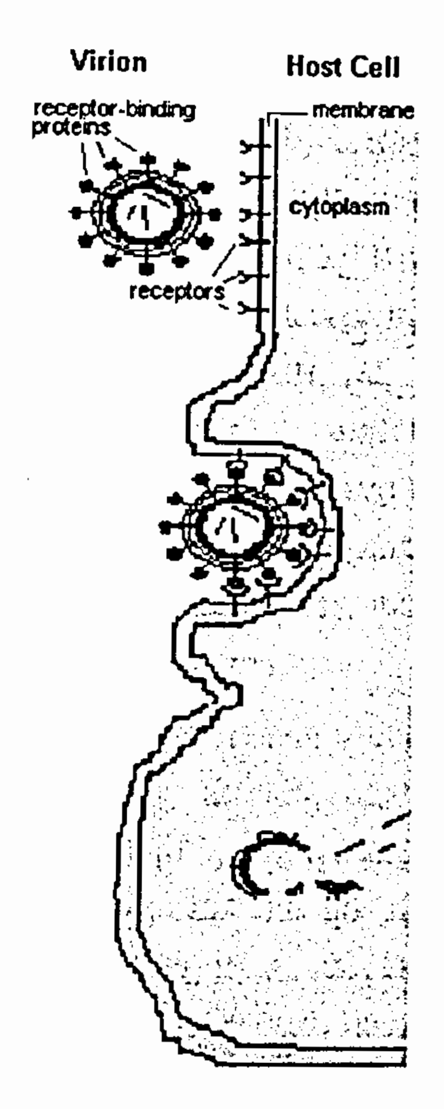
كل الفيروسات تعيد إنتاج نفسها بسيطرة معينة على خلية العائل المضيف، لذا فأول خطوة هي دخول الفيروس الخلية مرورا بالغشاء الخلوى، ويفعل الفيروس هذا من خلال مستقبلاته البروتينية receptor-binding protein هذه البروتينات يتم شفرها في المادة الوراثية للفيروسات ويتم بروزها على سطح الفيرون virion. إنها تتصل إلى الكابسيد أو إلى جزء من الغلاف ويعتمد ذلك على نوع الفيروس. هذه البروتينات تسبب أن الفيرون يتصل بالمستقبلات الخاصة الموجودة على خلية العائل كأسلوب مشابه لطريقة المفتاح إلى القفل، كما يتضح من الشكل التالي (شكل رقم ١٥٧) . هذا التفاعل بين خلية العائل المستقبلة و virus' receptor-binding protein يكون حاسم ويسبب تحديد العدوى. هذه الخصوصية عادة تحدد العدوى الفيروسية لأنواع معينة من الخلايا ومن حيوانات معينة (أو النباتات أو البكتيريا) ويعتمد ذلك على الفيروس. على سبيل المثال، الفيروس HIV وهو الفيروس المسبب لمرض الإيدز في الإنسان له

مستقبلات بروتينية إرتباطية receptor-binding proteins ترتبط بأنواع معينة من خلايا كرات الدم البيضاء البشرية، بسبب أن مستقبلاتها البروتينية الإرتباطية الخاصة لا تستطيع عدوى خلايا الجلد أو خلايا الرئة ولذا فإنها ليست معدية باللمس أو بتنفسها. بالإضافة إلى ذلك فإن فيروس الإيدز لا يصيب القرود بسبب أن المستقبلات على خلايا القرود ليست الشكل الصحيح لقبول المستقبلات البروتينية لفيروس الإيدز HIV's receptor-binding protein. وعلى أية حال فإن الفيروسات ذات العلاقة المسماه بـ SIV يمكن أن تصيب خلايا القرد بسبب أنها طورت receptor-binding protein الذي يرتبط بمستقبلات خلايا كرات الدم البيضاء للقرود. التفاعل بين viruses' receptor-binding protein ومستقبل خلية العائل المضيف يؤدى إلى معركة من التطور الجزيئي (شكل رقم ٤٠). الخصوصية أو التخصص ربما يتغير كتطور الفيروس بجينات جديدة (٣٢،٣٣).

بالنسبة لـ for its receptor-binding proteins أو لتطور جينات جديدة في خلية العائل بالنسبة لمستقبلات خلية العائل. هذا التطور يمكن أن ينتج الفيروسات التي تنتقل بشكل مفاجىء إلى عائل جديد إما أن يكون نوع جديد من النسيج أو نوع جديد من الحيوان. من لحظة إرتباط الفيرون بخلية عائله فإنه يقبل ويأخذ طريقه إلى داخل الخلية في ظرف دقائق. تقبل خلية العائل المضيف الفيروسات بسبب أن خلية العائل المضيف تعتقد بأن الفيروس هو شيء تريده مثل الغذاء والهرمونات... إلخ (٢٩، ٣٠).

ما هي الإنفلونزا ؟؟ :

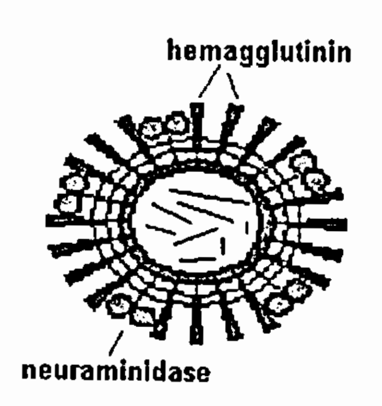
يرجع إسم الإنفلونزا إلى مئات السنوات عندما كان يعتقد أن المرض تسببه التأثيرات الخارقة، العديد من الناس بما فيهم الأطباء يصفون أي عدوى سيئة للرئة بالإنفلونزا، ولكن إختبارات المعامل الخاصة يمكن أن تعطى تشخيص صحيح، هناك عدة فيروسات مختلفة وبكتيريا قد تصيب الرئة ولكن الإنفلونزا الحقيقية تسببها فيروسات orthomyxoviruses والتي منها ثلاث أنواع هي A, B, and C. الإنفلونزا C تصيب معظم الناس منذ الصغر ونادرا ما تسبب حالات إعياء. النوع B يسبب حالات تفشي محلية للإنفلونزا من حين لآخر وينحصر عادة في الأطفال، الإنفلونزا A مهمة



شكل رقم ٤٠. التفاعل بين viruses' receptor-binding protein ومستقبل خلية العائل المضيف.

جدا للبشرية لأنها نوع الفيروس الذي يسبب الأوبئة العالمية (الأوبئة هي الحالات الوبائية التي تنتشر لأكثر من قارة). لفيروس الإنفلونزا حوالي ٥٠٠ بروز spikes تخرج من الظرف الليبيدي lipid envelope، حوالي ٨٠٪ من هذه البروزات أو المسامير هي بروتين فيروسي يسمى بالـ hemagglutinin وإختصارا يسمي HA، وتم تحديده لأول مرة من خلال مقدرته على إصابة كرات الدم الحمراء والتي تحمل الجزيء المسمي

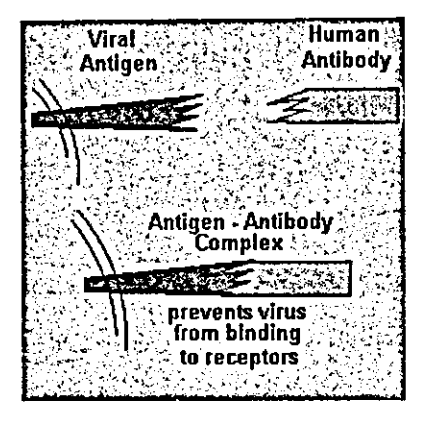
بالهيم heme للتجلط (لإلصاق كل منها مع الأخرى). ولقد عرف الآن بأن HA هو عبارة عن بروتين خاص بإرتباط مستقبلات الإنفلونزا influenza's receptor-binding protein، وهو يلعب دور حاسم في إلتصاق الفيروس بخلية العائل. الـ ٢٠٪ الأخرى من المسامير هي عبارة عن بروتين فيروسي يسمى neuraminidase وغالبا ما يتم إختصاره إلى NA. هذا البروتين هو إنزيم يحطم جزيء خلية العائل المسمي neuraminic (or sialic) acid، إنزيم neuraminidase يجب أن يلعب دور جزئي في دخول الفيروس إلى خلية العائل، ولكن الوظيفة الأكثر أهمية هي أنه يساعد وحدات فيروس الإنفلونزا المتكونة حديثا على الهروب بسهولة من خلية العائل لتتمكن من إصابة خلايا أخرى. الشكل التالي (شكل رقم ٤١) يوضح تركيب الوحدات الفيروسية (٣٨).



شكل رقم ٤١. يوضح تركيب الوحدات الفيروسية و influenza's receptor-binding proteins.

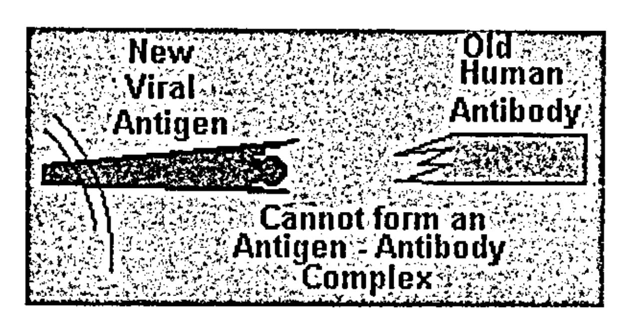
وبذلك يمكن القول بأن hemagglutinin المسمي بالـ HA هو بروتين إرتباط مستقبلات فيروس الإنفلونزا influenza's receptor-binding protein والذي يساعد الفيروس على دخول خلية العائل، بينما neuraminidase المسمي بالـ NA هو الإنزيم الذي يساعد الوحدات الفيروسية من النسل offspring virions على الخروج من خلية

العائل، هذين النوعين من الوحدات البروتينية الفيروسية معا هم المسئولين أساسا عن مقدرة الفيروسات في أن تسبب المرض، ويشير الأطباء إلى ذلك بالمقدرة المرضية virulence للفيروس. عادة تصيب فيروسات Orthomyxoviruses المنطقة التنفسية العليا (الحنجرة والرئتين العلويتين) بسبب أن هذه الأنسجة لها الكثير من المستقبلات لفيروس الإنفلونزا. وعلى آية حال فإن الغشاء المخاطى سيكتفي بنقطة الدخول، الطريق العام المشترك لدخول فيروس الإنفلونزا هو فرك الزوايا الرطبة للعين والأنف والفم بعد التصافح مع شخص ما والذي سينقل الفيروس، لذلك فإنه ليس بالضرورة أن يستنشق الشخص قطرات العطاس أو السعال الناقل للتلوث، من ٢ — ٣ أيام بعد التعرض للتلوث بفيروس الإنفلونزا تبدأ الأعراض المرضية في الظهور مثل الإرتعاش، العطاس والصداع ووجع الأطراف ويبدو الشخص منهكا ويصاب بالحمى حيث ترتفع درجة حرارته إلى حوالي ٣٩ درجة مئوية، هذه الأعراض سببها دفاعات الجسم الطبيعية (خصوصا إطلاق الجسم للمادة الكيميائية التي تسمى بالإنترفيرون. بعد أيام قليلة (تطول في الأكبر سنا) تبدا الأعراض في الزوال. هذا التحسن في الغالب يرجع إلى مجموعة جديدة من الجزيئات الخاصة بجهاز مناعة الجسم والتي خلقت لمحاربة الفيروس بشكل محدد، هذه الجزيئات المحددة هي بروتينات خاصة تسمى بالأجسام المضادة antibodies. بالتحديد فإن الأجسام المضادة ترتبط إلى الأنتيجينات الخاصة (شكل رقم ٤٢)، في حالة الجسم المضاد الذي يحارب الفيروسات فإن الأنتيجين هو بروتين فيروسي خاص. ترتبط الأجسام المضادة إلى HA وهو بروتين إرتباط مستقبل هام لفيروس الإنفلونزا، لذا فإنه يمنعه من إصابة الخلايا الأخرى. المجموعة الأخرى للأجسام المضادة ترتبط إلى NA من الفيروس وربما تمنع انتشار عدوى أخرى. في هذه الأثناء فإن الخلايا التي أصيبت أصلا تصبح معالجة بوسائل أخرى يلعب الإنترفيرون دور فعال فيها. الشيىء الأكثر أهمية حول الأجسام المضادة التي ينتجها الجسم هي من لحظة تعرف جهاز المناعة بالجسم على العدوى وإنتاج الأجسام المضادة لها فإنه بذلك سيصد أي عدوى أخرى للجسم بذلك الفيروس (٣٩).



شكل رقم ٤٢. يوضح إرتباط الأجسام المضادة إلى الأنتيجينات الخاصة.

هل ذلك يعنى بأن الفرد سيصاب بالإنفلونزا مرة واحدة فقط ؟؟ الإجابة هي نعم ولا لأن الأجسام المضادة ستحمى الفرد من سلالة واحدة خاصة من فيروس الإنفلونزا، ولكن توجد العديد من السلالات الأخرى، فإذا أصيب الفرد بسلالة فيروسية بها إختلافات طفيفة في بروتينات إرتباط المستقبل receptor-binding proteins فإن أجسامنا المضادة لن تتعرف عليهم (شكل رقم ٤٣)، فكل مجموعة من الأجسام المضادة يكونها الجسم تكون خاصة بسلالة فيروسية واحدة. فإذا دخلت سلالة فيروسة مختلفة إلى الرئتين فإن الأجسام المضادة القديمة لن ترتبط بها بشكل صحيح لأن شكل virus' receptor-binding proteins ليست نفسها من سلالة لأخرى. ولذلك فإن السلالة الجديدة ستستمر في تأسيس عدوى جديدة بكل تلك الأعراض المروعة. نظام مناعة الجسم سيخلق في النهاية مجموعة جديدة من الأجسام المضادة لمحاربة السلالة الفيروسية الجديدة، ومن لحظة تعافى الفرد سيكون محمي من تلك السلالة الجديدة ولكن ليس من سلالة جديدة أخرى، ولذا فإن ذلك يستمر في كل أنحاء حياتنا (٤٠).

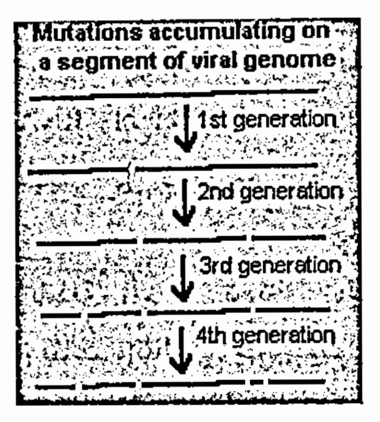


شكل رقم ٤٣ . يوضح التفاعل بين الأجسام المضادة القديمة والأنتيجين الفيروسي الجديد مما يعوق الإرتباط بشكل صحيح بينهم.

بمرور الوقت فإن الكبار جدا في السن عندهم أجسام مضادة إلى عدة سلالات مختلفة من فيروس الإنفلونزا، كل جسم مضاد يقابل عدوى سابقة وهذه تحمينا من إعادة العدوى بهذه السلالة. ولكن لسوء الحظ فإن قدم جهاز المناعة في الجسم يجعله يميل إلى النسيان لبعض السلالات القديمة وهذا يوجد صعوبة في التصدى لأخرى جديدة. لذا فإن نظام مناعة الجسم سيحمى الجسم من أن يصبح معرض ثانية لنفس الفيروس ولكن لن يحمي من العدوى بسلالة فيروسية جديدة.

كيف تتكون سلالات جديدة من الفيروسات :

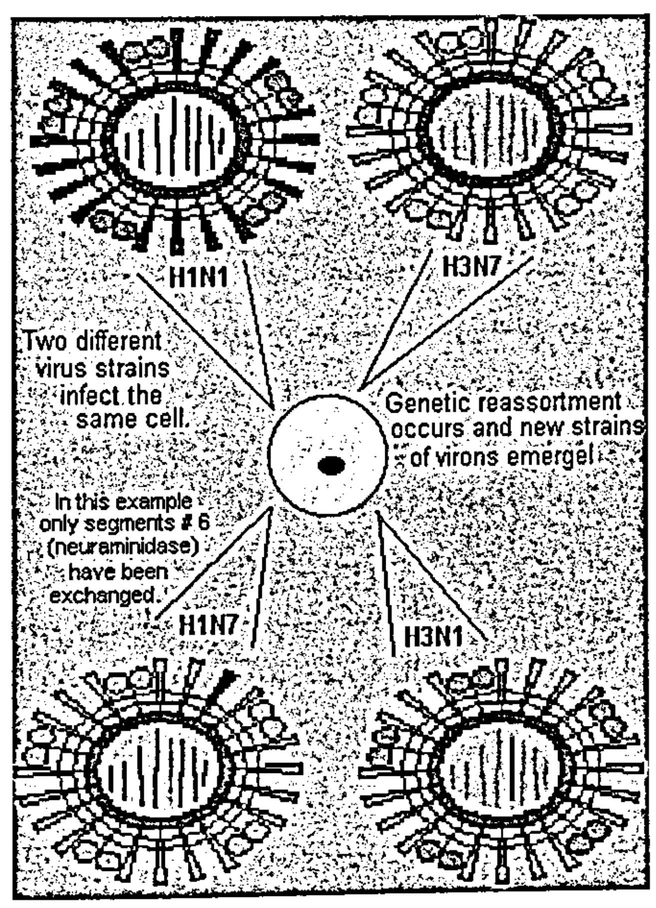
إن هذه الجزيئات الفيروسية تتطور، التطور الجزيئي (وهو تطور الجزيئات) هو المساحة السحرية من التطور، فكل المادة الوراثية يمكن أن يحدث لها طفور والطفور يغير من تركيب الأحماض النووية للمادة الوراثية، والطفرات تحدث بصورة عشوائية وغير متوقع مكان حدوثها، والإنتخاب هو معنى أخر يوضح كيف أنها تعيش وتتكاثر. الإنتخاب يؤكد من أن الطفرات ستزيد من مقدرة الفيروس على البقاء والتكاثر وإنتاج أعداد كبيرة في الجيل القادم (شكل رقم ٤٤)، الطفرات هي الوقود للتطور بسبب أنها مصدر من مصادر الإختلافات الوراثية والتي يعمل عليها الإنتخاب الطبيعي والتطور . وهذه ببساطة نظرية داروين القديمة للتطور بواسطة الإنتخاب الطبيعي ولكن على نطاق ميكروسكوبي (٤١).



شكل رقم ٤٤. يوضح الطفرات المتراكمة في الفيروس على مدى أربعة أجيال متتالية.

كل فيروسات الإنفلونزا all orthomyxoviruses مادتها الوراثية هي RNA، عندما يتضاعف هذا الـ RNA فإنه يميل إلى إمتلاك أخطاء كثيرة مقارنة بعندما يتضاعف DNA. هذه الأخطاء الزائدة تعطى طفرات كثيرة يعمل عليها الإنتخاب، وهذا يعنى أن RNA viruses (ليس بالضرورة فيروسات الإنفلونزا ولكن كل الفيروسات المحتوية على RNA) يوجد بها معدل طفور عالي ويمكن أن تتطور بسرعة عن الفيروسات المحتوية على DNA (DNA virus) وحتى عن DNA الإنسان. تتراكم هذه الطفرات بمرور الوقت وفي النهاية يتطور الفيروس إلى سلالة جديدة. هذا التراكم التقدمي للطفرات الفردية يسمى بإنجراف إعادة الإتحاد الجينى antigenic drift بسبب أن شكل الأنتيجين (البروتين الفيروسي) ينجرف ببطىء إلى شكل مختلف مع كل جيل للفيروس. وفي النهاية ينجرفون كثيرا لأن الجسم المضاد الأصلي لا يرتبط طويلا إليه. وهذا يعنى أن الفرد يصبح مصاب بالسلالة الفيروسية الجديدة المتطورة، كل الفيروسات تظهر antigenic drift ولكن الفيروسات المحتوية على RNA (RNA viruses) طفورها أسرع ولذا فإنها تنجرف وراثيا أسرع. الإنجراف الوراثي لإعادة الإتحاد الجيني Antigenic drift يكون مسئول عن العديد من حالات التفشي المحلية لسلالات مختلفة من فيروس الإنفلونزا وخاصة الإنفلونزا influenza B (شكل ٤٥). المادة الوراثية RNA لفيروس الإنفلونزا تنقسم إلى ٨ قطع مختلفة مرقمة من واحد إلى ثمانية، القطعة رقم واحد هي أصغر القطع. وهنا قد نريد أو نتوقع أن هذه القطع هي

عبارة عن ٨ كروموسومات مما يجعل هذا الفيروس يسمى بالفيروس ذو الثمانية كروموسوم as the virus' eight "RNA chromosomes ولكنهم في الحقيقة ليسوا كروموسومات على وجه التحديد، كل قطعة من القطع الثمانية تعمل كجين فردى يشفر لواحد من البروتينات الفيروسية، القطعة رقم ٤ تحتوى على الجين الخاص بالـ hemagglutinin (HA)، والقطعة رقم ٦ تحتوى على الجين الذي يشفر إلى neuraminidase (NA).، الجينات والقطع الأخرى تكون مهمة في أجزاء أخرى من تركيب الفيروس (capsid) أو الوظيفة (replication) (٤٢) .



شكل رقم ٤٥. يوضح الإتحادات الجديدة من الفيروسات المتكونة نتيجة عدوى نفس الخلية بسلالتين فيروسيتين مختلفتين.

من المهم أن نلاحظ أن النوع A وليس النوع B or C (type A - but not B or C) يمر بنوع من إعادة الإتحادات الوراثية genetic reassortment، إذا أصيبت الخلية بسلالتين مختلفتين من فيروس الإنفلونزا من النوع type A influenza فإن النسل الناتج من الفيروسات ربما يحتوى على خليط من جينات كل من الأبوين (شكل رقم ١٦٢)، وهذا حقا يعقد الأشياء ويجعل من السهولة جدا لفيروس الإنفلونزا influenza A أن يتطور بسرعة إلى إتحادات جديدة من جينات HA and NA genes، ويعرف الآن ١٣ نوع مختلف من HA، ٩ أنواع مختلفة من جينات الـ NA في فيروس الإنفلونزا من النوع type A influenza. كل هذه الأنواع تطورت بالإنحراف الخاص بإعادة الإتحاد الجيني antigenic drift والذي تم وصفه سابقا. أي فيروس واحد يمكن أن يحتوى فقط على واحد HA وعلى واحد NA، على سبيل المثال ربما يكون لدينا سلالة من فيروس الإنفلونزا influenza A strain معرفة بـ H1N1، مباشرة آتى فيروس أخر بأنواع مختلفة من جينات HA and NA genes لو رمزنا له بالرمز H3N7، إذا أصاب هذين النوعين المختلفين من الوحدات الفيروسية virions نفس الخلية في نفس الوقت فإنهم ربما ينتجا نسل لا يشبههم أنفسهم (H1N1 and H3N7) ولكن أيضا سيوجد به خليط من الإتحادات (H1N7 and H3N1). لاحظ أن هذه فقط عينة صغيرة من الإتحادات الجديدة المحتملة التي يمكن عملها. كل القطع الثمانية قد تشترك في عمل الإتحادات الجديدة reassortment. هذه الجينومات الجديدة المختلطة المخلقة تختلف كثيرا عن آبائها ومن المحتمل عدم رؤيتها بجهاز المناعة. هذا الشكل من تطور الفيروس يطلق عليه إعادة الإتحاد الجيني antigenic shift، لتمييزه عن إنجراف إعادة الإتحاد الجيني antigenic drift (والذي يحدث ببطىء بدون أي تغيير في التجمعات الجينية)، هذه الإتحادات الجديدة تقدم لنا سلالات فريدة من الفيروس تتطلب أن يقوم جهاز المناعة في البدء في تكوين أجسام مضادة جديدة لمقاتلتها. يصيب فيروس إنفلونزا الطيور influenza A الثدييات الأخرى (بخلاف الإنسان) والطيور. إنه من غير العادى جدا للفيروس أن يكون له مدى عوائلي واسع، لكن الإنفلونزا influenza A تدير هذه الخدعة بطريقة ما. إنه من المحتمل عمل ذلك مع الحقيقة بأن الفيروس يكسب دخولا بإستعمال المستقبلات

الشائعة للعديد من الأنواع، وهذا يعنى أن سلالة influenza A ربما تقلق نوع واحد لعقود من الزمان وفجأة تقفز إلى أنواع جديدة، هذه القفزة الفجائية ترجع إلى antigenic shift ويمكن أن تنتج سلسلة وبائية جديدة. على سبيل المثال منذ حوالي عقد من الزمان العديد من العجول التي غسلت على الساحل الشرقي للولايات المتحدة الأمريكية ماتت بفعل الإصابة بفيروس الإنفلونزا السلالة influenza A، والتي حتى ذلك الحين وجدت فقط في الطيور. فيروس إنفلونزا influenza A الذي يصيب الخنزير والحصان إنتقل إلى الإنسان. إنفلونزا influenza A هي كابوس الخيال العلمي، الفيروس عادة يسبب أعراض مرضية طفيفة، ويمر بإعادة الإتحادات الوراثية genetic recombination مع أنواع أخرى ويتحول إلى فيروس قاتل. في عام ١٩١٨ سلالة فيروس الإنفلونزا influenza A والتي يرمز لها بـ H1N1 قتلت أكثر من ٢٠ مليون إنسان على مستوى العالم . بعد أربعون سنة وبعد حدوث إعادة الإتحاد الجينى والإنجراف الجيني antigenic drifting and shifting تطور نوع جديد هو النوع type A والذي يختلف كلية عن HA and NA. وهو ما أطلق عليه H2N2 والذي قتل ألاف من الناس في الولايات المتحدة الأمريكية وحدها. في عام ١٩٦٨ ظهرت السلالة التي أخذت الرمز H3N2 وكان إسمها القديم NA، وفي عام ١٩٧٦ حدث خوف من السلالة H1N1 التي ظهرت على مستوى قاعدة عسكرية في الولايات المتحدة الأمريكية، بالرغم من أنها نفسها التي عرفت بالقتل الكبير في عام ١٩١٨، هذه السلالة H1N1 تختلف إختلافات طفيفة ترجع إلى إنجراف إعادة الإتحاد الجيني antigenic drift (٤٨) .

ما هو فيروس إنفلونزا الطيور:

على مر السنين جمع دارسو الفيروس virologists عينات من فيروسات influenza A مختلفة ودرسوها تحت ظروف محدودة جدا من التلوث . في عام ١٩٦١ السلالة التي أخذت الرمز H5N1 تم إكتشافها في بعض الطيور من جنوب أفريقيا، هذه السلالة تصيب الدواجن وغير مؤذية للبشر. في ١١ مايو عام ١٩٩٧ ولد عمره ثلاث سنوات في هونج كونج بدأ يعاني من ضيق في التنفس الحاد، كما أن فيروس

الإنفلونزا تكاثر في بطانة الرئتين والأنسجة التي أصبحت منتفخة وملتهبة، وقد تليف نسيج الرئة بعض الشيء لكنه شفى في بضعة أسابيع وأصبح الضرر الدائم نادر. ومع ذلك فهذا شائع بالنسبة للشباب وكبار السن حيث تكون إستجابة جهازهم المناعى بطيئة، وفي هذه الحالة يكون الفيروس أسرع عن نظام المناعة الضعيف لدى الشباب. وفي الخامس عشر من نفس الشهر دخل الطفل المستشفي بحالتين معقدتين ناتجتين عن العدوى بفيروس الإنفلونزا هما الإلتهاب الرئوى ومتلازمة ري pneumonia and Reye's Syndrome والإلتهاب الرئوى هو عدوى للرئة بواسطة بالبكتيريا، حيث تبقي البكتيريا عادة خارج الرئتين بواسطة نظام المناعة الصحي الجيد، أما Cilia فهى شعيرات مجهرية تغطى الأجزاء الخارجية من خلايا الرئة وتوجد أيضا على مستوى أنواع أخرى من الخلايا، وتكشف أي بكتيريا أو غبار يستقر في الرئة، العدوى بالإنفلونزا ضارة للـcilia وهذا يجعل الشخص أكثر قابلية لتكوين الإلتهاب الرئوى. وهذا بالضبط ما حدث للطفل المذكور. بكتيريا الـ *Staphylococcus aureus* تضر بأنسجة الرئة، هذه البكتيريا توجد عموما في جميع أنحاء الجلد والأغشية المخاطية للإنسان السليم ولكنها لا تسبب أي مشكلة ما لم تخرج عن السيطرة، البكتيريا الأخرى قد تحفر أثناء عدوى الرئة، وعلى أية حال فإن الحالة الحادة من الإلتهاب الرئوى في العدوى الثانوية ربما تحدث بفعل *Hemophilus influenza* and *Streptococcus pneumonia*. بالنسبة للـ Reye's syndrome فإنه عرض نادر يحدث أحيانا عندما يتعافي الطفل من العدوى الفيروسية وخصوصا الإنفلونزا ويؤثر في الغالب على المخ والكبد . الأعراض الأولى تتمثل في الغثيان والتقيء ولكنها تتقدم بسرعة لتغيرات سلوكية معقدة مثل التشويش أوالهزيان confusion or delirium. فبينما يتحلل الكبد فإن أيض (ميتابولزم) الشخص وكيمياء الدم تتغير للأسوأ معظم ضحايا مرض Reye's syndrome يموتون خاصة معظمهم الذين لا يقضون فترة راحة في حياتهم. متلازمة Reye's syndrome هي مرض غامض جدا يؤثر فقط على الأطفال ويرتبط بأخذ الأسبرين في أغلب الأحيان ولكن ليس acetaminophen. طبيعيا العديد من الناس يتجهون إلى الأسبرين لإعادة التعايش مع أعراض الإنفلونزا ولكن لا يجب أبدا أن يعطى الأسبرين للأطفال الذين هم أقل من سن ١٢ سنة والذين يعانون من

الأعراض الشبيهة بالإنفلونزا. في ٢١ مايو مات الطفل بتعقيدات هذه الإنفلونزا (في أغلب الأحيان يبلغ عن طفل بأنه مات بفعل الإنفلونزا علما بأنه في الحقيقة يموت من تعقيداتها)، تم إختبار عينات من هذا الطفل محليا ووجد أن بها "an atypical influenza A virus، وقد أرسلت العينات إلى عدة مختبرات متخصصة حول العالم والذين أقروا في أغسطس من نفس العام أنهم عزلوا منها فيروس إنفلونزا الطيور H5N1، وهذه كانت أول حالة وجدت لهذه السلالة في الإنسان (٤٧، ٤٩، ٥٠).

هل إنفلونزا الطيور سيصبح وبائيا :

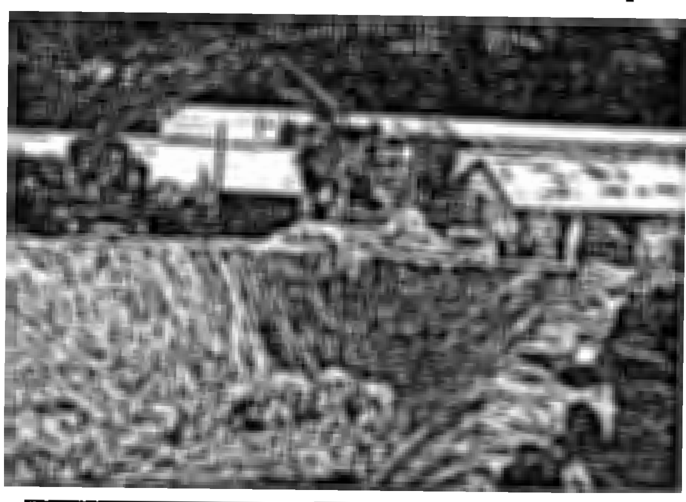
ربما لا، الحالة الوبائية سوف تنتج فقط إذا إستطاع فيروس أنفلونزا الطيور أن يمر من إنسان إلى أخر، بالرغم من أن النتائج لا تستطيع إستثناء تلك الإمكانية، ولا يوجد بالتأكيد دليل بأن H5N1 إستطاعت من أن تمر من إنسان لأخر ومع ذلك فإنه لا يستبعد مرورها من إنسان لأخر. كل سلالات الإنفلونزا تنتج أجسام مضادة خاصة بالسلالة في الأشخاص الذين أصبحوا مصابين بها، فالناس الذين أصيبوا بالسلالة H5N1 سوف تتكون في دمهم أجسام مضادة والتي ترتبط بأنتيجينات السلالة H5N1، ويطلق على هؤلاء الأشخاص بأن سيرم دمهم موجب seropositive إذا كان لديهم الأجسام المضادة المتخصصة. الشخص الأول الذي مات بإنفلونزا الطيور (الحالة المعقدة) كان متصل بالدواجن إتصال مباشر ولذلك تمت رؤية دليل واضح عن الإتصال والعلاقة بين الإنسان والطيور (وهذه هي الحالة الأولى من نوعها) . فالشخص المذكور حالته لا تدعو للإستغراب بأن ذلك الولد كان عنده الأجسام المضادة H5N1 لكن ليست بما فيه الكفاية لإنقاذ حياته ولكنها كانت كافية لإظهار أنه seropositive. إن سبب تفشي إنفلونزا الطيور في آسيا عام ٢٠٠٤ والذي سمي بكوليرا الطيور "chicken cholera" and "bird plague" هو سلالة الفيروس H5N1 influenza type A virus. وقد ميز الباحثون السلالة H5N1 في الطيور في جنوب أفريقيا في عام ١٩٦١. السلالة H5N1 معدية جدا في الطيور وقاتلة بسرعة وتؤدى إلى موت يصل إلى ١٠٠٪، الطيور يمكن أن تموت في نفس اليوم الذي نزع فيه الريش أو ما يسمي بالريش المنزعج (شكل رقم ٤٦)، وحدوث الإسهال والذي ظهرت فيه الأعراض والإشارات الأخرى أولا (٤٣، ٤٤).



شكل رقم ٤٦. الدجاجة المريضة وقد بدأت تظهر عليها أعراض الريش المنزعج ruffled feathers.

قياسات السيطرة الأكثر أهمية تكون من لحظة إكتشاف السلطات لتفشي سلالة إنفلونزا الطيور H5N1 والتي تحدث دمارا سريعا (يدعو إلى الذبح أو الإخماد بالتخلص من كل الطيور المصابة والمعرضة)، وهذا يتطلب رمى سريع للجثث والحجر وتطهير مزارع الدواجن (شكل رقم ٤٧) .

ليست كل سلالات فيروس إنفلونزا الطيور شريرة كالسلالة H5N1، ولذلك هذا يعلمنا أن أي سلالة من سلالات فيروس إنفلونزا الطيور يحدث لها تفشي في الدواجن يكون من المهم تقدير خطورتها على صحة الإنسان (كما رأينا أن السلالة H5N1 تطورت مقدرتها المرضية لعدوى الإنسان، على سبيل المثال السلالة ضعيفة المقدرة المرضية مثل H5N2 ، وليست H5N1 – لاحظ أنه يوجد إختلاف بينهم) لا تسبب المرض للإنسان ولكنها تسببت في تفشي مرض إنفلونزا الطيور في تايوان، والسلالات من فيروس إنفلونزا الطيور H7 and H9 تسببت في تفشي المرض حديثا في باكستان (٤٦).

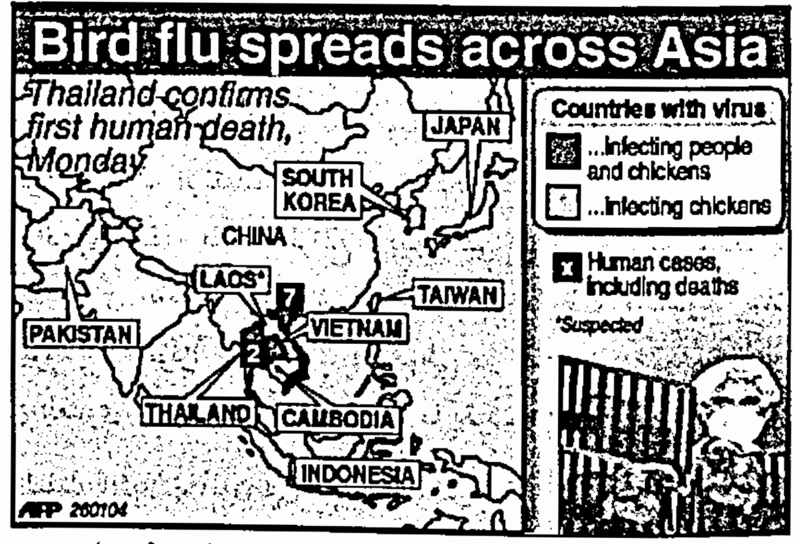




شكل رقم ٤٧. يوضح طرق التخلص من الدواجن المصابة بفيروس إنفلونزا الطيور.

من بين السلالات المميزة العديدة السلالة H5N1 والمعروف عنها الآن أن لها المقدرة على القفز بين الأنواع من الطيور إلى الإنسان . هذا القفز حدث لأول مرة في عام ١٩٩٧ عندما تفشي مرض إنفلونزا الطيور في هونج كونج. الأمراض (مثل السالمونيلا وداء الكلب) والتي تشترك مع وتنتقل بين البشر والحيوانات تسمى zoonoses، من الـ ١٨ شخص الذين كانوا يحتاجون لعلاج بالمستشفى وعمل تحاليل هو المرض الناتج عن السلالة H5N1 في عام ١٩٩٧ كنتيجة لتفشي مرض إنفلونزا الطيور في هونج كونج، والذين مات منهم ٦ حالات. مصدر عدواهم في كل الحالات كان ناتج عن

الإتصال مع الطيور المريضة في المزارع (حالة واحدة) وفي أسواق الدواجن الحية (١٧ حالة) . لدرجة أكبر في عام ١٩٩٧ في هونج كونج تفشي فيروس إنفلونزا الطيور في هونج كونج وتم التعرف على حالة إنتقل فيها الفيروس H5N1 بين البشر، هذه الحالة تضمنت تعرض عميق وغير محمى لطفل كان موته مشكوك فيه ولكنه كان شديد الإصابة بالفيروس H5N1. الإنتشار داخل البشر للسلالة H5N1 أقلق سلطات الصحة العامة العالمية بسبب أن السلالة H5N1 كانت ذو مقدرة مرضية عالية ويمكن أن تشعل الأوبئة الإنسانية حول العالم والتي يمكن إيقافها، ولكنها تسكن فقط خلال التدخلات المختلفة مثل ذبح الدواجن السريع. في ديسمبر من عام ٢٠٠٣ حدث انتشار سريع لفيروس إنفلونزا الطيور بواسطة السلالة H5N1 والتي بدأت تتضاعف تدريجيا في دول آسيا، وفي ٢٥ أكتوبر من عام ٢٠٠٤ ظهرت ٤٤ حالة إصابة بالفيروس في فيتنام مات منهم ٣٢ وهذا يعد معدل موت مرتفع طبقا لتقرير منظمة الصحة العالمية والتي أقرت الحالة المؤكدة معمليا، الشكل رقم (٤٨) يوضح تفشي وباء إنفلونزا الطيور في آسيا في يناير من عام ٢٠٠٤م (٤٥) .



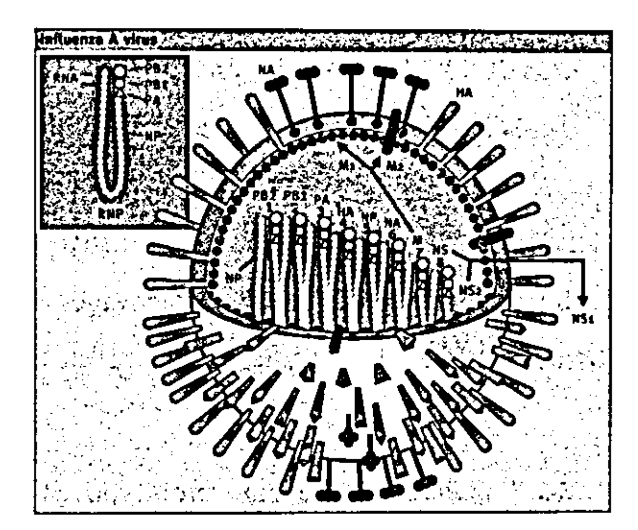
شكل رقم ٤٨. خريطة توضح تفشي مرض إنفلونزا الطيور في يناير ٢٠٠٤.

في ٢٧ سبتمبر ٢٠٠٤ أعلن مسئولي الصحة التايلنديين عن إحتمال إنتقال الفيروس من إنسان لإنسان فيما يخص مجموعة عائلة فيروس إنفلونزا الطيور H5N1 flu، فالأم يمكن أن تكتسب العدوى من مصدر بيئي أو من رعايتها لبنتها المصابة. والسؤال الآن هو لماذا قلقت سلطات الصحة العامة العالمية بشأن وباء الفيروس H5N1 إذا كان معدل إنتقاله من إنسان لإنسان نادرا حتى الآن ؟ الإجابة تتضمن حدوث طفرات في الفيروس، فلقد أوضحت الأبحاث أن سلالات فيروس إنفلونزا الطيور المؤكدة، أساسا كانت مقدرتها المرضية ضعيفة، وإستطاعت أن يحدث لها طفور بسرعة (خلال من ٦ — ٩ شهور) إلى سلالات عالية المقدرة المرضية إذا سمح لها بالتوزيع في عشائر الدواجن. بالإضافة إلى ذلك فإن فيروسات الإنفلونزا البشرية وفيروسات إنفلونزا الطيور عندما يصاب الشخص بشكل أني بالفيروسات من كلا النوعين فإن هذه العملية من التبادل الجيني تسمى بالـ gene swapping وتحدث داخل جسم الإنسان ويمكن أن تسبب نوع فرعي جديد جدا من فيروس الإنفلونزا، وعلاوة على ذلك فإن الفاكسينات التي تطور كل عام لتتطابق مع سلالات الفيروس الدائرة ولحماية الإنسان من الأوبئة الموسمية لن تكون فعالة ضد سلالات فيروس الإنفلونزا الجديدة. إذا إحتوى الفيروس الجديد على جينات إنسانية كافية، فإن الإرسال المباشر من شخص إلى أخر (بدلا من الطيور إلى البشر فقط) يمكن أن يحدث. إذا حدث هذا فإن ظروف نشأة وباء إنفلونزا جديد ستتقابل. أكثر الحالات المقلقة ستكون في حالة الإنتقال من شخص لشخص والتي تنتج من الأجيال المتعاقبة للمرض الحاد ذو معدل الموت المرتفع، وهذه هي كانت الحالة عندما تفشي وباء الإنفلونزا الضخم في الفترة من ١٩١٨ — ١٩١٩، عندما ظهر وإنتشرت سلالة جديدة تماما من فيروس الإنفلونزا حول العالم في حوالي من ٤ — ٦ شهور . وقد حدثت عدة موجات من العدوى على مدى سنتين وقتلت ما يقرب من ٤٠ — ٥٠ مليون شخص.

طور العلماء الذين يعملون في عدة دول شكل أولي للفاكسين vaccine prototype بالنسبة للسلالة H5N1 بإستعمال السلالة التي إنتشرت في عام ٢٠٠٣، وهذا بالطبع ليس عملية سهلة، فالسلالة H5N1 في شكلها الطبيعي تقتل بيض الدواجن حتى مع الفيروسات التي تنمى بصورة طبيعية لإنتاج الفاكسينات. وللوقوف على تلك النقطة

عملت الجالية العلمية العالمية على استخدام الوراثة العكسية reverse genetics للخفض من المقدرة المرضية للسلالة H5N1 للدواجن، وللحصول على إنتاج عالى من الفيروسات المحورة في مزارع البيض والتي منها يمكن تحضير الفاكسين، وبشكل محدد فإن العلماء أزالوا من ٤ — ٥ أحماض أمينية أساسية في موقع إنشقاق الهيماجلوتينين hemagglutinin cleavage site والتي تسمح للفيروس بالتضاعف في كل عضو من جسم الطائر بدلا من جهازه التنفسي ونسيج gut tissue الذي يصاب عادة (٥٧، ٥٨).

لسوء الحظ فإن H5N1 vaccine prototype الذي إستخدم سلالة ٢٠٠٣ من H5N1 ولا يمكن أن يستعمل في حالة تعجيل تطوير اللقاح في حالة إنفجار الوباء ، السبب هو التحليل الأساسي للسلالة الفيروسية التي ظهرت في عام ٢٠٠٤ والتي هي ليست فيروس عام ٢٠٠٣، وقد أجرى ذلك في مختبرات منظمة الصحة العالمية وأوضحت حدوث طفور معنوى في الفيروس . منظمة الصحة العالمية مقتنعة جدا بأن السلالة H5N1 تمثل خطورة كبيرة للصحة الإنسانية حيث يحدث لها تطور شديد إلى الحالة الوبائية في كل الدول. الأولوية الأولي والخط الرئيسي للدفاع هي خفض فرص التعرض الإنسانى للخزان الكبير للفيروس الذي أصاب الدواجن. وقد لوحظ هذا خلال الكشف السريع لتفشي المرض في الدواجن والدخول الطارىء لقياسات السيطرة والتي تضمنت تدمير كل الدواجن المصابة أو المكشوفة والتخلص السليم والصحيح من الجثث، الشكل رقم ٤٩ يوضح صورة بالميكروسكوب الإلكترونى لفيروس إنفلونزا الطيور، والجدول رقم ٩ يوضح القطع الجينية الثمانية الموجودة في تركيب الفيروس والبروتينات الناتجة عنها (٥٦).

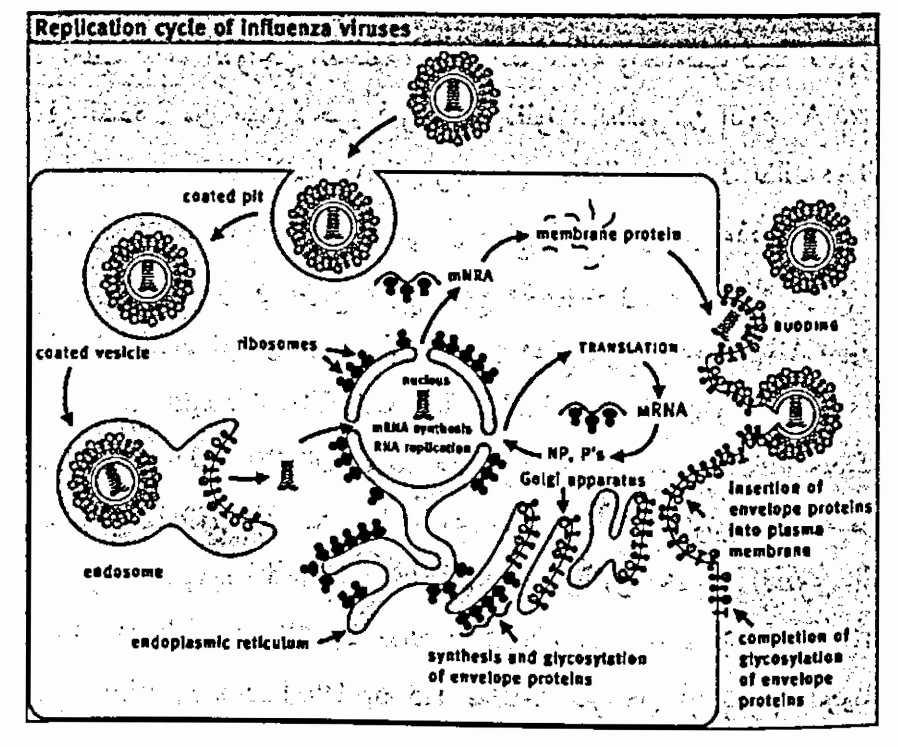


شكل رقم ٤٩. صورة بالميكروسكوب الإلكترونى لفيرس إنفلونزا الطيور السلالة Influenza- A.

جدول رقم ٩. القطع الجينية لفيروس إنفلونزا الطيور Influenza A virus والبروتينات المشفرة الناتجة عنها.

قطعة RNA	عدد النيوكليتيدات	البروتين	الأحماض الأمينية	Molecules per virion
١	١٣٤١	Polymerase PB2	٧٥٩	٣٠ – ٦٠
٢	٢٣٤١	Polymerase PB1	٧٥٧	٣٠ – ٦٠
٣	٢٢٣٣	Polymerase PA	٧١٦	٣٠ – ٦٠
٤	١٧٧٨	Haemagglutinin HA	٥٦٦	٥٠٠
٥	١٥٦٥	Neuraminidase NP	٤٩٨	١٠٠٠
٦	١٤١٣	Neuraminidase NA	٤٥٤	١٠٠
٧	١٠٢٧	Matrix protein M1	٢٥٢	٣٠٠٠
		Matrix protein M2	٩٧	٢٠ – ٦٠
٨	٨٩٠	Non structural protein NS1	٢٣٠	
		Non structural protein NS2	١٢١	١٣٠–٢٠٠

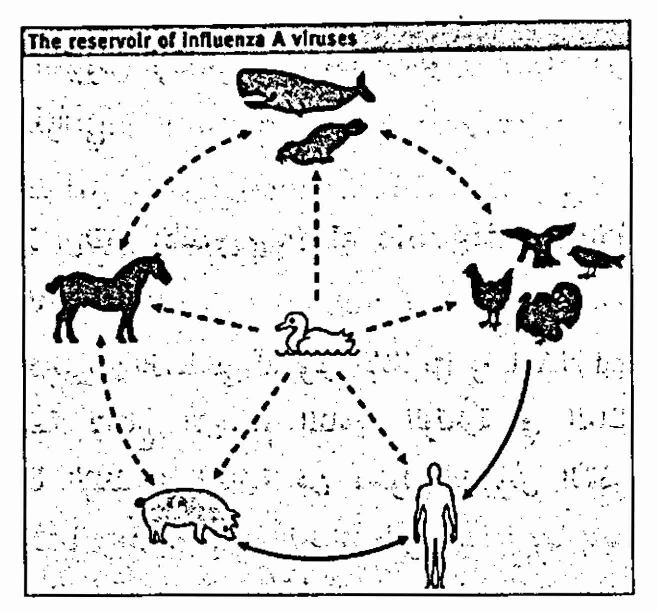
تبدأ دورة التضاعف لفيروس الإنفلونزا مع إنشطار HA إلى HA1 and HA2 بواسطة الإنزيمات الموجودة في الجهاز التنفسي . هذه الإنزيمات تنتج بواسطة العائل وربما تشتق أيضا من البكتيريا، والتي ربما تروج للعدوى بالفيروس المسبب لمرض الإنفلونزا، ينمو الفيروس في الخلايا التي ينقصها إنزيم الإنشطار والذي يمكن تنشيطه بالمعاملة بالتربسين. بعد إنشطار الـ HA فإن موقع إرتباط المستقبل receptor-binding site للـ HA1 يمكن أن يتصل ببقايا حامض sialic acid الطرفي لمستقبل سطح الخلية، ومن لحظة إرتباطه بخلية العائل فإن الفيروس يكون endocytosed كما يوضح ذلك الشكل التالي (شكل رقم ٥٠)، وظائف NA هي كإنزيم محطم للمستقبل بواسطة إنشطار بقايا sialic acid الطرفي من المستقبل، ولذلك فإن NA يطلق نسل من الفيروسات من خلية العائل التي ظهر فيها وتسهيل انتشار الفيروس، النسل من الفيروسات الجديدة يمكن أن يصيب خلايا أخرى ويمكن أن ينتقل إلى فرد أخر (٥٥).



شكل رقم ٥٠. دورة تضاعف فيروس الإنفلونزا.

المدى العوائلى والإنتقال عبر الأنواع :

يعتبر البط والطيور المائية الأخرى هي العوائل الطبيعية الأساسية لفيروسات الإنفلونزا influenza A viruses والتي تشمل علي ٩ أنواع فرعية تابعة لـHA و عدد ٩ تابعة لـ NA الموزعة بينهم . على خلاف الموجود في الشكل التالي (شكل ١٦٨) فإن أنواع أخرى من فيروسات الإنفلونزا تستهدف المنطقة المعوية للطائر المائي بدلا من المنطقة التنفسية، والإصابات في الغالب وبدون إستثناء تصبح كلية تحت إكلينيكية، بعض البطات تريق الفيروس لفترة قد تصل إلى ٣٠ يوم. هذا سويا مع سلوك الهجرة للطيور المائية ومقدرة فيروسات الإنفلونزا على الإستمرار في ماء البحيرة البارد يساهم في الحقيقة بأن شكل الطائر المائي يمثل الخزان الهائل لفيروسات الإنفلونزا في الطبيعة. من خزانات الفيروس الطبيعية هذه يحدث الإنتقال أحيانا إلى أنواع أخرى من العوائل والتي في أغلب الأحيان تكون أقل إستمرارا في الإنتشار وإحداث معدل مرتفع من الموت. وتوجد تقارير عن الإنتقال المباشر للفيروس من الطائر المائي إلى الخنازير، الخيول، ثعلب الماء، الدواجن المحلية، الثدييات المائية ويصاحب ذلك العدوى بتغير مختلف في الشدة . من حين لأخر، فيروسات إنفلونزا الطيور من النوع influenza A viruses تنتقل مباشرة إلى الإنسان (شكل رقم ٥١)، والمثال الحديث لذلك هو الفيروس H5N1 المعزول في عام ١٩٩٧ من المرضي في هونج كونج، ونفس هذه السلالة تسببت في تفشي مرض الإنفلونزا في مزارع هونج كونج وتسببت في معدل فناء مرتفع للطيور. وفي محاولة لإستئصال المرض تم ذبح كل دواجن هونج كونج (حوالي ١,٥ مليون طائر) وذلك بغرض منع تكيف السلالة الفيروسية H5N1 مع الإنسان وتسبب وباء إنسانى لاحق. المثال الأخر على الإنتقال المباشر للفيروس عبر الأنواع تم إقراره حديثا عندما أصاب الفيروس H9N2 الذي من أصل طيري طفلين في هونج كونج وخمسة من البشر في الصين. ربما التهديد الأعظم لهذه العدوى يكون من خطورة العدوى المزدوجة بفيروس الإنفلونزا البشري. والنتيجة يمكن أن تكون فيروس معاد الإتحاد reassortant virus مع H5 or H9 haemagglutinin مختلطا مع كل أو بعض الجينات من الفيروس الإنسانى، وهذا بالتالي يمكن من إنتقاله بين البشر (٥٣، ٥٤).



شكل رقم ٥١. الخزان الطبيعي لفيروسات الإنفلونزا influenza A viruses وانتقال الفيروس عبر الأنواع، ويفترض بأن كل الطيور المائية تعتبر خزانات لكل أنواع فيروسات الإنفلونزا influenza A viruses ومن المعروف عن إنتقال الفيروسات بين الأنواع وقد حدث هذا من الخنازير للإنسان والعكس بالعكس ومن الدواجن للإنسان وهناك أدلة عن الإنتقال بين أنواع أخرى.

بقي القلق من أن بروتينات فيروس الإنفلونزا تحدد المدى العوائلي لها، ويشير الدليل المتوفر إلى تعدد الخاصية الوراثية polygenic trait وتحديد المستقبل للـ HA والذي يعتبر محدد هام. وبالرغم من أن فيروسات الإنفلونزا لسوء الحظ تتعرف على oligosaccharides لسطح الخلية مع sialic acid الطرفي فإن خاصية المستقبلات تختلف. معظم فيروسات الطيور ترتبط أكثر إلى -N-acetylneuraminic acid-2,3 galactose (NeuAc2,3Gal) المرتبط على sialyloligosaccharides، بينما فيروسات إنفلونزا الإنسان والخنازير تفضل الرابطة NeuAc2,6Gal linkage. بعض إستبدالات الأحماض الأمينية تكون مسئولة عن هذا الإختلاف في تخصص المستقبل، وقد تم التعرف على إستبدال الأحماض الأمينية في H1 والذي وجد أيضا في العزلة المبكرة من الفيروسات التي تصيب الإنسان والخنازير (H1N1)، مما يدعو لأهميتها في السلالات

الوبائية من جيل الفيروس الإنسانى H1، وهذا يدعو إلى أن NP هو المحدد الرئيسي في تحديد المدى العوائلي.

الإتحادات الجديدة ، التغير الأنتيجيني antigenic shift ، والإنجراف الأنتيجيني antigenic drift والأوبئة :

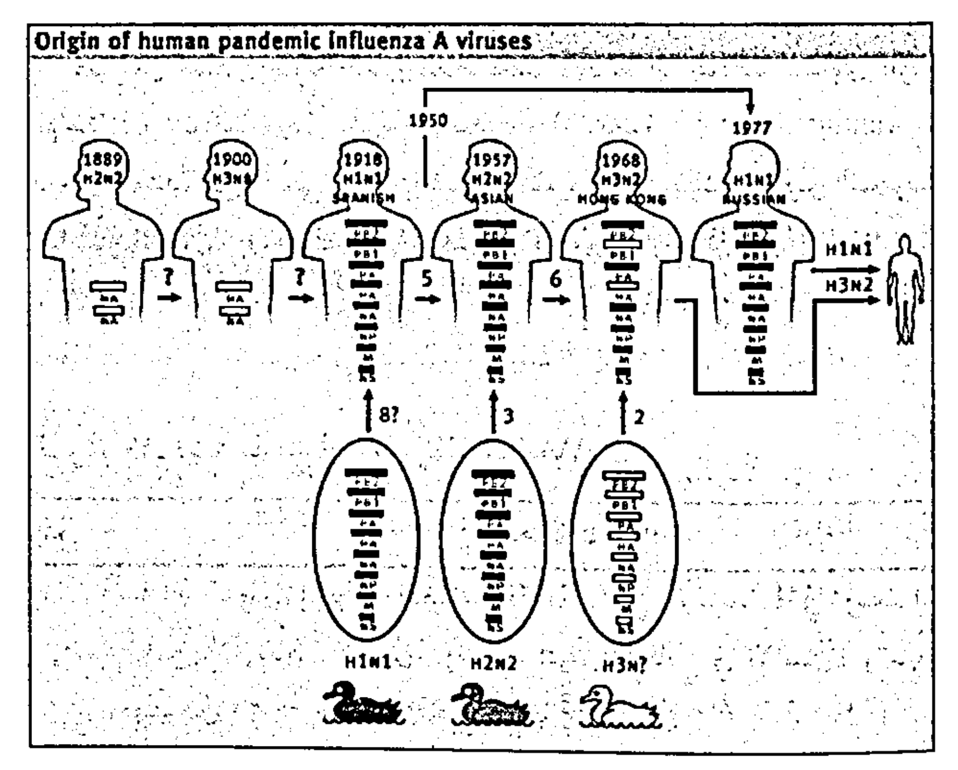
نوعى الجليكوبروتين السطحى لفيروس الإنفلونزا وهما HA and NA يعتبرا من الأنتيجينات المهمة لإنتاج الأجسام المناعية الوقائية في العائل وظهور معظم الإختلافات. تنشأ الإنفلونزا الوبائية عن دخول الفيروس القادر على التضاعف والإنتشار في كل أو في جزء كبير من العشائر التي ليس لديها تجربة مناعية، على الأقل في جزيء HA الهام الفعال وظيفيا. الظهور المفاجىء للسلالات المختلفة وراثيا من فيروس الإنفلونزا في الإنسان يرجع إلى التغير الوراثي antigenic shift الموجود في الشكل التالي (شكل رقم ٥٢)، ويعتقد أن هذا يحدث بواسطة واحد من ٣ طرق هما:

١- Direct transfer الإنتقال المباشر للفيروس الكامل من أنواع أخرى، وهذا ربما الذي حدث في عام ١٩١٨ عندما دخلت السلالة الفيروسية الأسبانية H1N1 'Spanish flu' virus العشيرة البشرية، وأدت إلى الوباء الأكثر تدميرا المعروف والمسئول عن حوالي ٢٠ — ٤٠ مليون حالة موت.

٢- إعادة التشكيلة الوراثية Genetic reassortment لفيروسات الإنفلونزا البشرية influenza A viruses وإنفلونزا الطيور التي تصيب نفس العائل، المادة الوراثية لفيروسات الإنفلونزا هي عبارة عن قطع ولذا فإن أي قطعة جينية يمكن أن تتبادل في الإصابات المختلفة مع سلالات أخرى من الفيروسات، فعندما تصيب سلالتين من الفيروس نفس الخلية فإن نسل الفيروسات ربما يورث مجموعة القطع التي تكونت من توافيق القطع المختلفة للفيروسات الأبوية، وكنتيجة لإعادة التشكيلة هذه فإن سلالة فيروس الإنفلونزا الأسيوية 'Asian flu' virus كانت هي المسئولة عن وباء عام ١٩٥٧، والمكتسب عن القطع الجينية HA, NA and PB1 gene segment من فيروس إنفلونزا الطيور وأبقي القطعة الأخرى الخامسة من سلالة الفيروس البشرية H1N1 في التوزيع circulation. سلالة

فيروس إنفلونزا هونج كونج لعام ١٩٦٨ (H3N2) إكتسبت كل من HA and PB1 segments من أصل طيري والسادسة من الفيروس H2N2 virus.

٣- إعادة ظهور الفيروس Re-emergence of a virus والذي ربما يكون تسبب في عدة حالات وبائية لسنوات سابقة، السلالة الروسية من فيروس الإنفلونزا H1N1 'Russian flu' virus على سبيل المثال عاد ظهورها في عام ١٩٧٧ بعد أن وزعت في الإنسان قبل عام ١٩٥٠ ويعتقد أن هذا الفيروس ربما يكون هرب من المختبرات (٥١، ٥٢).



شكل رقم ٥٢. منشأ فيروسات الإنفلونزا البشرية في الإنسان influenza A viruses.

أظهرت حالات تفشي فيروس الإنفلونزا عام ١٩٥٧، ١٩٦٨ دخول فيروس إنفلونزا جديد عرضي مع إختفاء النوع الفرعي السابق، ومع ذلك في عام ١٩٧٧ كلا

السلالات الفيروسية H3N2 and H1N1 viruses كانت في التوزيع، السبب في عدم الظهور المفاجىء للنوع الفرعي الموزع سابقا غير معروف، ولكن يحتمل أن السلالة المبكرة earlier strain لم تنتزع ميزة لأنها عادة إنتزعت انتشار واسع من المناعة في السكان، وبالإضافة إلى ذلك فإن مناعة النوع الفرعي عبر التفاعلي (heterosubtypic) لا تسمح بالتوزيع المشارك للأنواع الفرعية في عشيرة محددة. ظهور النوع الفرعي الجديد من فيروس الإنفلونزا والأوبئة التابعة له كانت واضحة، ولكن الأوبئة التي تحدث بين الأوبئة ربما لا تزال حادة، إنها تنتج من التغيير التدريجي في الأنتيجينات antigenicity للفيروس الموزع بعد طفرات موضعية ناجحة في جزيء الـ HA molecule، حتى أخيرا كان الفيروس مختلف كلية عن السلالات السابقة ولذا فإن الجزء الكبير من السكان يكونوا قابلين للإصابة به ويصلوا إلى حالات المستوى الوبائي، هذا الإختلاف التراكمي يطلق عليه بالإنجراف الأنتيجيني antigenic drift، سوف يعتمد حجم وشدة الوباء على درجة إختلاف الفيروس عن ذلك الفيروس المجرب من قبل بواسطة السكان. والجدول التالي (جدول ١٠) يبين تاريخ فيروس إنفلونزا الخنزير (٦١، ٦٢).

جدول رقم ١٠. يبين تاريخ فيروس إنفلونزا الخنزير.

العام	الحالات
١٩١٨	سلالة فيروس إنفلونزا الخنزير H1N1 التي تم وصفها في وسط أمريكا الجنوبية، المجر، الصين، وسببت المرض الوبائي في الإنسان، وتسبب في موت من ٢٠ — ٤٠ مليون حالة موت في الإنسان.
١٩٣٠	عزل فيروس الإنفلونزا من الخنزير، وإنتقلت السلالة الأولية للفيروس H1N1 إلى الخنزير تجريبيا.
١٩٤١	التعرف على الفيروس في أوربا وإختفاؤه.
١٩٧٠	إنتقال الفيروس الإنساني H3N2 إلى الخنزير، وظهوره في الخنازير في آسيا وهي سلالة شبيهة بفيروس إنفلونزا الطيور.

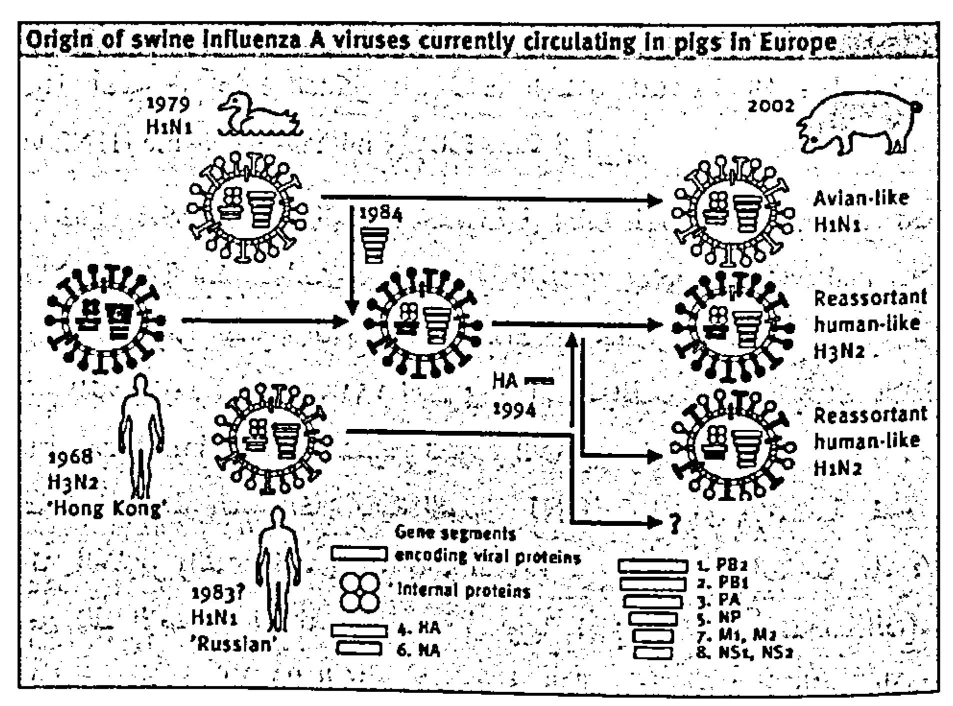
العام	الحالات
١٩٧٦	ظهور السلالة الكلاسيكية H1N1 في خنازير أوربا.
١٩٧٩	بدء دخول كل السلالات الفيروسية H1N1 من الطيور إلى الخنازير، والتي لا زالت تطوف العالم حتى الآن.
١٩٨٤	حدوث إعادة تشكيل بين الأنفلونزا البشرية H3N2 وإنفلونزا الطيور H1N1 في الخنزير فنتج عن ذلك سلالة فيروسية من H3N2 بها قطع جينية من فيروس الطيور، وبذلك أصبحت السلالة H3N2 تصاحب لأول مرة الأمراض التنفسية الوبائية، ولا زالت تطوف العالم حتى الآن.
١٩٨٦	ظهور السلالة الكلاسيكية H1N1 في المملكة المتحدة، مشابهة للسلالة القارية H1N1 ، القارية في أوربا.
١٩٨٧	إعادة تشكيل السلالة H3N2 المصاحبة للأمراض التنفسية الوبائية في المملكة المتحدة.
١٩٨٩	سيادة سلالة H1N1 لإنفلونزا الطيور المشابهة لأنفلونزا الخنزير وإنتشارها بمدى واسع في أوربا.
١٩٩٢ – ١٩٩٣	انتشار سلالات أنفلونزا الطيور H1N1 على نطاق واسع في المملكة المتحدة.
١٩٩٣	عدوى الأطفال بالسلالة المعادة التشكيل H3N2 من الخنزير وعزل سلالة أنفلونزا الطيور المشابهة لأنفلونزا الخنزير H1N1 من مرضي الإلتهاب الرئوى في هولندا.
١٩٩٤	عزل السلالة H1N1 لأول مرة من الخنازير في المملكة المتحدة، ووجدت مؤخرا في بلجيكا، وإعادة تشكيل فيروس أنفلونزا الطيور — البشري.
١٩٩٢ – ١٩٩٨	ظهور السلالة H3N1 (H3 من الإنسان، N1 من الخنزير)، السلالة H1N7 (H1 من الإنسان، N7 من الفرس)، والتي ظهرت في الخنزير في المملكة المتحدة وفشلت في الإنتشار.
١٩٩٨	ظهور السلالة H9N2 في الخنزير وفي الإنسان في آسيا، ويبدو أنه في هذه السنة حدث تأقلم لفيروس أنفلونزا الطيور مع الخنزير.

العام	الحالات
١٩٩٨	للمرة الأولي تسبب فيروسات H3N2 أمراض حادة في أمريكا الشمالية، حيث كانت الفيروسات ثلاثية إعادة التشكيل بين الإنسان، الطيور، الخنزير من السلالات الأولية والسلالات الأسيوية. وكانت السلالة H1N1 مطابقة للسلالة H3N2، ولكن تم عزل السلالة H1HA من سلالة الخنزير الكلاسيكية H1N1.
١٩٩٩	تم عزل سلالة وحيدة من فيروس أنفلونزا الطيور هي H4N6 من الخنازير المصابة بالإلتهاب الرئوى في كندا.
٢٠٠٢	إستمرار ظهور حالات الإصابة في أوربا بالسلالات التالية: سلالة أنفلونزا الطيور H1N1، إعادة التشكيل بين السلالة الشبيهة بأنفلونزا الإنسان H3N2 وH1N2 في أمريكا الشمالية، أنفلونزا الخنزير H1N1، إعادة التشكيل الثلاثي بظهور السلالة H3N2.

إنفلونزا الخنزير Swine influenza والنتائج الصحية العامة:

لوحظت إنفلونزا الخنزير لأول مرة في عام ١٩١٨ في وقت الوباء الإنسانى، وتم عزل الفيروس وتحديده بواسطة Shope في عام ١٩٣٠. الفيروس H1N1 virus هو سلالة أولية prototype strain من مجموعة الفيروسات المعروفة الآن بفيروسات إنفلونزا الخنزير الكلاسيكية. أظهرت الدراسات السيرولوجية أن سلالة فيروس الخنزير الكلاسيكية H1N1 كانت سائدة في كافة عشائر الخنزير الرئيسية من العالم، مع ٢٥ ٪ من الحيوانات أظهرت دليل للعدوى. في الولايات المتحدة الأمريكية ظلت الفيروسات محتفظة بمادتها الأنتيجينية، بينما إختفت في أوربا على أي حال، وظهرت ثانية في عام ١٩٧٦، وإستبدلت في عام ١٩٧٩ بواسطة فيروسات الخنزير الشبيهة بفيروسات الطيور avian-like swine H1N1 viruses والتي تتميز بأنتيجينات من فيروسات الخنزير الكلاسيكية. حول عام ١٩٧٠ بعد وباء إنفلونزا هونج كونج الإنساني إنتقلت سلالة فيروس الإنسان H3N2 virus إلى الخنازير، إستمر فيروس الإنسان المشابه للخنزير هذا في التوزيع وخاصة في أوربا وآسيا ولكنه تسبب في

علامات إكلينيكية بشكل متقطع، وبدأ فقط يتسبب في أمراض إكلينيكية منذ عام ١٩٨٤، يحتمل كنتيجة لإعادة تشكيل المادة الوراثية reassortment مع فيروس الطيور المشابه لفيروس الخنزير avian-like swine H1N1 virus، الفيروس الجديد كان تشكيلة من human-like swine H3N2 virus مع the HA and NA of the human virus وكل البروتين الداخلي لفيروس الطيور والشكل التالي يوضح ذلك (شكل رقم ٥٣). ومنذ ذلك الحين إستبدلت السلالة الفيروسية الأصلية في أوربا (H3N2 virus)، وحديثا بدأت هذه السلالة (H3N2 virus) في التوزيع في الولايات المتحدة الأمريكية وحينئذ تسببت في حالات إعياء وخسائر في إنتاج الخنازير. الفيروسات التي تطورت من إعادة التشكيلة تتضمن السلالة الكلاسيكية H1N1 والفيروسات البشرية H3N2 viruses، وهي متميزة أنتيجينيا ووراثيا عن الفيروسات شبه الإنسانية الأوربية European human-like H3N2 viruses (٦٣).



شكل رقم ٥٣. يوضح منشأ فيروسات إنفلونزا الخنزير swine influenza A viruses المنتشرة حاليا في عشائر الخنزير في أوربا.

إنتقلت في عام ١٩٦٨ سلالة فيروس إنفلونزا هونج كونج (H3N2) من الإنسان إلى الخنازير وبدأت في الإنتشار في عشائر الخنازير، إنتقلت في عام ١٩٧٩ السلالة الفيروسية H1N1 من البط إلى الخنازير، وفي عام ١٩٨٤ حدثت إعادة التشكيلة الوراثية عندما إكتسبت السلالة الفيروسية H3N2 كل البروتينات من H1N1 virus فيما عدا جزيئات haemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) molecules. في عام ١٩٩٤ عزلت السلالة الفيروسية H1N2 virus في المملكة المتحدة وبالتالي في بلجيكا، وأصبحت زيادة هذا الفيروس مهمة في المملكة المتحدة وبمدى أقل في أوربا. الفيروس نشأ من إعادة تشكيل السلالة الفيروسية الروسية البشرية H1N1 مع الفيروسات المشابهة للخنزير البشرية reassortant human-like swine H3N2 virus، نتجت فقط السلالة HA من الفيروس البشري H1N1 وأوضحت التحليلات الوراثية أن هذا الفيروس إنتشر في الخنازير منذ بداية عام ١٩٨٠ ومن المحتمل أنه لازال في الإنتشار، الفيروسات الثلاثة التي نتجت من هذه الأحداث في الجانب الأيمن من الشكل، وتسببت في تفشي الأمراض التنفسية في مزارع الخنازير في أوربا. في الأعوام الحديثة أصبحت إعادة التشكل لفيروسات الخنزير المشابهة للفيروسات البشرية human-like swine H1N2 virus في زيادة مهمة في أوربا.

أخيرا، يمكن أن تكون الخنازير مشتركة في إعادة ظهور الفيروسات التي تسببت في حالات وبائية منذ سنوات عديدة مضت. فالخنازير يمكن أن تخزن فيها سلالات فيروسات الإنفلونزا البشرية القديمة والتي قدمت أو دخلت إلى المجتمع البشرى عندما تختفي المناعة. بعد وباء عام ١٩١٨ البشري في المملكة المتحدة فإن فيروسات الإنفلونزا H1N1 influenza viruses إستمرت تصيب الخنازير وذلك منذ عام ١٩٣٠ (حيث كانت السلالة الفيروسية الكلاسيكية للخنزير H1N1) والعدوى الإنسانية بفيروسات إنفلونزا الخنزير والتي وثقت في الولايات المتحدة على الأقل ٩ مرات منذ عام ١٩٧٤ وتضمن ذلك الإصابات القاتلة كما حدث في أوربا ونيوزيلندا. وقد أوضحت الدراسات أن العدوى بفيروس إنفلونزا الخنزير تحدث في الغالب على مستوى الناس الذين هم في إتصال مباشر مع الخنازير، النوع الفرعي لفيروس الإنفلونزا السلالة H3N2 subtype بقيت في الخنازير لعدة سنوات وبعد أن حدث فيها تغير أنتيجينى تسببت

في إنفلونزا هونج كونج، ولذلك فإن الخنازير أعطت خزان لفيروسات الإنفلونزا وللقطع الجينية الفيروسية viral gene segments والتي تنتقل في المستقبل إلى السكان من البشر القابلين للإصابة. وأعراض المرض بفيروسات الإنفلونزا في الخنازير تشبهها في الإنسان فهى مرض تنفسي يتصف بالحمي وإرتفاع درجة الحرارة حتى تصل إلى ٤٠,٥ – ٤١,٧ درجة مئوية، ولا مبالاة وفقدان الشهية، السعال، العطس الكثير، والرمد الأنفي (٦٤).

الفاكسينات:

فاكسينات أو لقاحات الإنفلونزا قيد الإستعمال حاليا في الخنازير تستند على الفيروس المعرقل أو غير النشط أو المنشق (split virus) المعمول في معلق من الزيت أو النفط، في الإنسان يستخدم في تحضير الفاكسينات الفيروس الكلي غير النشط أو الفيروس المنشق split virus أو التحضيرات النقية المحتوية على جليكوبروتين سطحى من HA and NA، فاكسينات الخنزير مزدوجة فهى تحتوى على كل من فيروسات الإنفلونزا (H1N1 and H3N2) ، بينما تلك التي تستخدم للإنسان تحتوى بالإضافة إلى ذلك على influenza B virus. قامت منظمة الصحة العالمية بمراجعة تركيب المصل البشري بشكل نصف سنوى لكل من شمال وجنوب منتصف الكرة الأرضية وتعتمد على النصيحة من مراكز الإنفلونزا في جميع أنحاء العالم والتي تراقب فيها انتشار الفيروسات، تم إنتخاب السلالات الفيروسية الموجودة كسلالات لقاحية vaccine strains وتم تكاثرها في تجويف بيض الدجاج في الحالة الجنينية embryonated chicken eggs (٦٩).

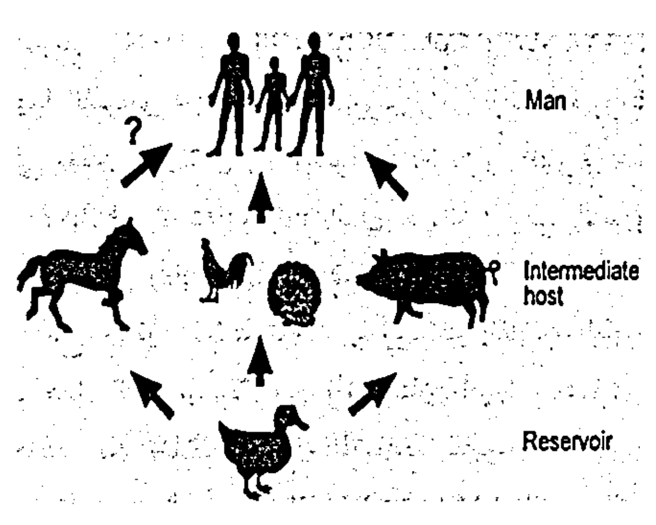
في الخنازير، يبدو إنجراف إعادة الإتحاد الأنتيجينى antigenic drift لفيروسات الإنفلونزا أكثر محدودية عنه في الإنسان، ويحتمل أن هذا يحدث بسبب أن الخنازير لها فترة حياة أقصر كثيرا لا تغطى أكثر من حالة وبائية واحدة من الإنفلونزا، واللقاحات لم تطبق على نطاق واسع. على الرغم من هذا فإن إعادة الإتحاد الجيني لفيروس إنفلونزا الخنزير swine influenza A H3N2 viruses تم إكتشافه في هولندا وبلجيكا وأدى إلى فقد في cross-reactivity للعزلات الحديثة مع سلالة الفيروس

الإنساني (H3N2) والتي تستخدم حديثا في فاكسين الخنزير، وكنتيجة لذلك تمت التوصية باستخدام هذه السلالة بالعزلة الأكثر حداثة من فيروس إنفلونزا الخنزير (H3N2). في الإنسان تم إختبار لقاحات أو فاكسينات الفيروس المضعفة الحية على نطاق واسع كبديل لتلك المتوفرة حاليا، ولكنهم لازالوا مجازين. ميزة هذه اللقاحات هي أنه عند إدارتها فإن الحد الأدنى للعدوى الطبيعية بالإضافة إلى الأجسام المضادة في السيرم تعمل على إحداث إفراز محلي في الجسم من الأجسام المناعية IgA (and local IgG) and CTLs. بالنسبة للخنازير على آية حال فإن الحقن يظل هو الطريقة العملية الوحيدة للتطعيم، العيب الوحيد للقاحات المضعفة الحية هي خطورة تحول الفيروسات المضعفة على النموذج البري wild type لها. وعلاوة على ذلك فإن القطع الوراثية للفيروس segmented genome تعنى أنه إذا كان الفرد مطعما في نفس الوقت الذي حدثت له فيه عدوى طبيعية بفيروس الإنفلونزا فإن سلالة الفاكسين المضعفة attenuated vaccine strain يمكن أن تكتسب قطعة جينية برية wild type gene segments من السلالة الفيروسية الأخرى، وفي نفس الوقت يمكن أن تنشأ تشكيلات جديدة أخرى من الفيروس other reassortant viruses can also arise. وبالإضافة إلى عملية التطعيم فإن مضادات الفيروسات antivirals يمكن أن تستخدم للسيطرة على فيروس الإنفلونزا في الإنسان، على سبيل المثال مثل amantadine and rimantadine والتي تثبط تضاعف الفيروس بقفل قناة التبادل الأيونى M2 ion channel، وتعتبر مثبطات إنزيم neuraminidase (neuraminidase inhibitors zanamivir and oseltamivir) فعالة ضد كل الأنواع الفرعية لفيروس الإنفلونزا، ومع ذلك سيظل التطعيم عامل أساسي في السيطرة على فيروسات الإنفلونزا في الإنسان وهو الوسيلة الوحيدة في الخنازير، بسبب أن العلاجات المضادة للفيروس غير مجازة للإستعمال ضد فيروس الإنفلونزا في الخنزير، ومن غير المحتمل أن تكون فعالة إقتصاديا (٦٦، ٦٧، ٧٦).

بالرغم من أن أوصاف الإنفلونزا يمكن أن توجد في التاريخ القديم، فإن التقارير عن تفشي الإنفلونزا في عام ١٥١٠ تقترح بأن هذا هو أول حالة وباء إنفلونزا موثقة، ومنذ ذلك الحين فإن الإنفلونزا الوبائية وصفت عدة مرات. هي ما كانت حتى نهاية

القرن التاسع عشر بأن النوع الفرعي من فيروسات الإنفلونزا تشترك في هذه الأوبئة التي ميزت بالدراسات السيرولوجية والتي أظهرت وجود فيروسات الإنفلونزا influenza A viruses with H2 وبالتالي H3 haemagglutinin. خلال عزل أول فيروس إنفلونزا إنسانى في عام ١٩٣٣ فإن معلومات أكثر تفصيلا عن الفيروسات التي سببت الأوبئة خلال القرن العشرين تم الحصول عليها، فلقد سببت influenza A virus من النوع الفرعي H1N1 وباء الإنفلونزا الأسبانية في عام ١٩١٨، كشفت تحليل القطع الجينية لهذا الفيروس عن أن هذا الفيروس وثيق الصلة بفيروسات الخنازير من تلك الفترة وبالتالي يمكن أن ينتقل إلى البشر من الخنازير. ظهر في عام ١٩٥٧ فيروس الإنفلونزا influenza A (H2N2) virus الذي سبب الحمى الآسيوية، من القطع الوراثية الثمانية للفيروس (RNA segments) خمسة كانت مشتقة من الفيروسات الإنسانية وثلاث قطع جينية كانت تتعلق بفيروسات إنفلونزا الطيور، وهذا في حد ذاته يعكس أن هذا الفيروس لا بد وأنه كان نتيجة حدوث إعادة تشكيلة reassortment event من خلال العدوى المضاعفة للفيروسات من الأصل الإنسانى والطيري. حدث مماثل سبق ظهور وباء إنفلونزا عام ١٩٦٨ المتسبب عن influenza A (H3N2) virus. وفي هذه الحالة، دخلت فقط قطعتين جينيتين إلى الفيروس لكن ببين هذه القطع كان الجين الذي يشفر إلى immunodominant haemagglutinin، هذه القطع الجينية كانت من أصل طيري، تحليل تتابع نيوكليتيدات القطع الجينية لفيروس الإنفلونزا من فيروسات الإنفلونزا الوبائية لعام ١٩٥٧، ١٩٦٨ أظهرت أن الفيروسات الصاعدة تحتوى على قطع جينية مشابهة للأصل الطيري والتي تشفر إلى الجليكوبروتينات السطحية في خلفية جينات التاريخ العرفي الإنسانى , وجود الجينات وكذلك البروتينات من الأصل الطيري في human-avian reassortant تبدو بأن تكون شرطا لفيروس الإنفلونزا للحصول على إمكانية الوباء. لذلك فإن مراقبة فيروسات الإنفلونزا في الأنواع الحيوانية هي الخطوة الأولى في إستعداد الأنواع الفرعية من فيروسات الإنفلونزا التي قد تظهر في النهاية في البشر، وحتى اليوم كل الأنواع الفرعية من فيروسات الإنفلونزا المعروفة وجدت في الطيور المهاجرة والطيور المائية. هذه الطيور كانت ذات إصابات متشابهة في المنطقة المعوية ولذا فإنها يمكن أن تعتبر خزان

للأنواع الفرعية من فيروسات الإنفلونزا، ومن هذا الخزان يمكن أن تنتقل الفيروسات إلى تشكيلة من الأنواع، فيروسات الإنفلونزا أسست وثبتت نفسها وأصبحت تسبب العدوى على سبيل المثال في الخيول والخنازير والدواجن، الشكل التالي (شكل رقم ٥٤) يوضح إنتقال فيروس الإنفلونزا بين الأنواع (٧٥، ٧٧).



شكل رقم ٥٤. إنتقال فيروس الإنفلونزا بين الأنواع.

فيروسات إنفلونزا الطيور من الخزان لا تبدو تتضاعف بشكل كفؤ في البشر في الإرسال المباشر، والذي يشير ضمنا إلى أن العائل المتوسط يشترك في توليد فيروسات معادة الإتحاد من فيروسات الطيور والإنسان generating avian-human reassortant viruses. سابقا إفترضت الخنازير كعائل وسطى أو كسفينة الخلط التي تقوم بهذا الدور. هذا الدور كان مدعوم من قبل ، الحقيقة بأن هذه الحيوانات تحتوى على مستقبلات مناسبة للتضاعف الكفؤ لكل من فيروسات الإنفلونزا البشرية والطيرية. وبالإضافة إلى ذلك فإن الإتحادات الجديدة من فيروسات الإنفلونزا البشرية والطيرية عزلت في الحقيقة من الخنازير. وهذه الفيروسات إستطاعت أيضا إصابة البشر (٧٤).

في عام ١٩٩٧ حدثت عدة حالات من الإرسال المباشر لفيروسات إنفلونزا الطيور إلى الإنسان في هونج كونج، ولكن هذه الفيروسات لم تنشأ مباشرة من الخزان الطيري،

هذه الفيروسات نشأت من الدواجن المصابة وبدت ممرضة جدا وهي من النوع الفرعي influenza A (H5N1) subtype. وبالرغم من أن المخاوف رفعت بالنسبة إلى أن هذه كانت بداية وباء الإنفلونزا القادم، فإن الفيروسات لم تسطيع الإنتشار بشكل كفؤ بين السكان، بعد ذبح كل الدجاج في المنطقة، لا توجد إصابات أخرى تم الإبلاغ عنها. التحليل الوراثي Phylogenetic analysis للفيروسات من النوع H5N1 viruses أظهر أن القطع الجينية كانت من أصل طيري. الحقيقة هي أن هذا الفيروس لم يحتوي على أي جينات من أصل إنساني يمكن أن تحدد وبائه المحتمل. وعلى أية حال فإن الإستنتاج المهم هو أن الإنسان نفسه ربما يكون عائل وسطى لحدوث إعادة التشكيل الوراثي وظهور إتحادات وراثية جديدة reassortment event، نتيجة لذلك فإن وباء الإنفلونزا الإنسانى الآخر يكون حتميا، وبالرغم من ذلك لا توجد أي تنبؤات يمكن عملها، الفيروس الذي سيسبب هذا الوباء سيحتوى في الغالب على قطع جينية من فيروسات الإنفلونزا الحيوانية الحالية، وبالإضافة إلى ذلك فإن الحيوانات ربما تلعب دور في تهيئة الفيروس بتكيف فيروس إنفلونزا الطيور إلى العائل الثديي mammalian host أو بإستضافتة أو أن تكون عائل لحدوث إعادة التشكل الوراثي وظهور الإتحادات الجديدة reassortment event من الفيروس.

لذلك فإن مراقبة فيروسات الإنفلونزا يجب أن تكون محددة إلى الفيروسات المسببة للإنفلونزا في الإنسان، ولكن يجب أيضا أن تمتد بشكل أكثر تنظيما إلى عالم الحيوانات. بالرغم من أن الملاحظات السابقة تشير إلى أن الخنازير والدواجن تمثل أعضاء مهمة في المراقبة، ولذا فإنه يجب أن تبقي عيوننا مركزة لمتابعة الحيوانات الأخرى التي تكون عائل لتضاعف فيروس الإنفلونزا influenza replication. سلالة فيروس إنفلونزا الطيور (H5N1) في آسيا قتلت حديثا أو تسببت في قتل أو إخلاء ملايين من الدجاج المحلي، وبفعل هذه السلالة الفيروسية حدثت حالات موت في الإنسان. وتسبب الإنتشار المحتمل لهذا الفيروس في قلق دولي. فبينما هو مشترك مع الطيور البرية وخصوصا الطيور المائية، التي تحمل فيروس إنفلونزا الطيور فإنه توجد أدلة محدودة بأن الفتاك الجديد من فيروس الإنفلونزا new virulent H5N1 virus strain سيؤثر على عشائر الطيور البرية، أو أن هذه الطيور البرية ستكون قادرة على

نشر فيروس إنفلونزا الطيور عالى الإصابة Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) virus، ولهذا الحد في عام ٢٠٠٤ يوجد تقرير بأن ٦٠٠٠ طائر بري إختبرت في هونج كونج، واحد كان موجب للسلالة H5N1 strain، ولم يكن معروفا كيف أن الطائر أصبح مصابا ولم تكن التقارير واضحة إذا كان الطائر مات حقا من المرض. وبالتالي لا يوجد دليل بأن الإنسان أصيب بسلالة فيروس الإنفلونزا H5N1 influenza virus من خلال الإتصال مع الطيور البرية، فكل تقارير عدوى الإنسان كانت مصاحبة بإتصال الإنسان بالدجاج المحلي (٧٢، ٧٣).

الإصابة المباشرة للإنسان:

من الناحية التاريخية، يمكن إعتبار أنه من غير العادى تماما بأن إنفلونزا الطيور تصيب الإنسان مباشرة، وعلى أية حال فإن التقارير الحديثة تفيد انتشار السلالة H5N1 في هونج كونج عام ١٩٩٧، السلالة H9N2 في الصين عام ١٩٩٩، السلالة H7N7 في هولندا في عام ٢٠٠٣، السلالة H5N1 في آسيا عام ٢٠٠٣ – ٢٠٠٤، والتي تضمنت أنه على الأقل بعض الناس الذين لهم إتصال مباشر بالدجاج المحلي أصبح بهم إصابة مباشرة بفيروس إنفلونزا الطيور، حتى الآن هذه الفيروسات لم تكتسب القدرة على الإنتشار المباشر عمليا من إنسان لإنسان.

التأثيرات المحتملة للطيور البرية:

من الناحية التاريخية نشأت فيروسات إنفلونزا الطيور من الطيور البرية المائية وسببت المرض بشكل نادر، الموت الوحيد المعلن عنه بشكل مشترك كان في عام ١٩٦١، ومعلومات محدودة عن التأثير المحتمل لفيروس إنفلونزا الطيور H5N1 وجدت في آسيا وربما في الطيور البرية. ويوجد قلق من حدوث تغيير وراثي في الفيروس ربما يحدث أثناء تضاعفه في الدجاج المحلي مما سيجعل فيروس الإنفلونزا فتاك للطيور المائية (٧٠، ٧١).

إنجراف الفيروس

الكثافة المجموعية العالية مع المعدلات العالية من تضاعف الفيروس :

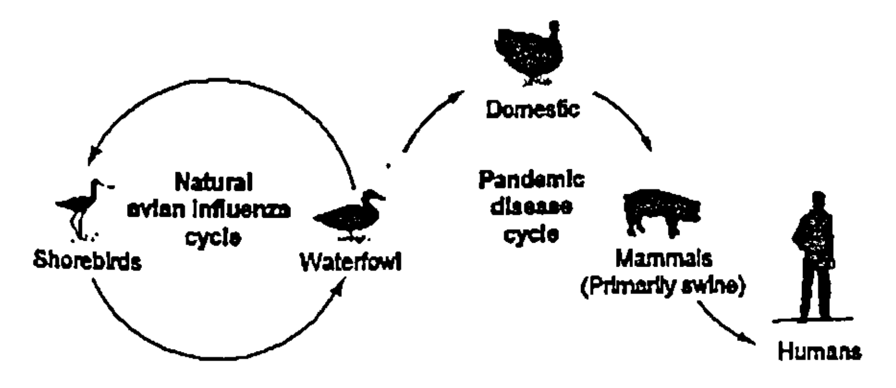
عندما يقدم فيروس الإنفلونزا إلى الطير المحلى فإن ممرات متعددة من أجيال الفيروس تنشأ خلال العدوى المتسلسلة للطيور الفردية في هذه العشيرة والتي تعطى فرصة ممتازة للفيروس في الطفور الوراثي to genetically mutate. هذا يمكن أن يحدث تماما بسرعة عندما تسكن الدواجن بكثافة عالية في مربعات محصورة مما يسمح للفيروس بالإنتشار السريع. وكما يتقدم الفيروس خلال تجمعات الدواجن فإن التغيرات الصغيرة في المادة الوراثية للفيروس والتي تعرف بإسم الإنجراف الوراثي "genetic drift" قد تؤدى إلى ظهور سلالة فيروسية ذو مقدرة مرضية عالية للدواجن، بعض السلالات من HPAI لها قدرة على أن تسبب ٩٠٪ موت في دجاج المزارع المحلي. الطير المصاب يمكن أن يصبح مضخات للفيروس لإنتاج كميات كبيرة من الفيروس المعدي التي تلوث البيئة المحلية وتسهل من إنتقال الفيروس بين السكان، والتي تزيد من إحتمال انتشار الفيروس إلى المواقع والمزارع لما بعد موقع التفشي الأصلي، هذا الإنتشار الجغرافي يكون سريع في حالات الممارسات أو حركة الإدارة السيئة (تهريب) للطيور المصابة (٦٥، ٦٨).

التغير الفيروسي والأنواع المختلفة التي تستخدم كسفن خلط لجينات الفيروس:

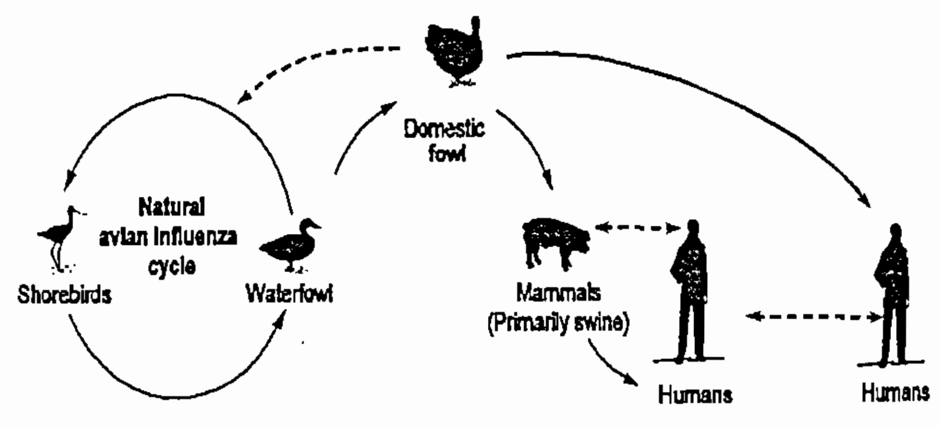
تحدث شدة الإصابة المتزايدة عندما تخلط الجينات من سلالتين مختلفتين من فيروس الإنفلونزا أثناء العدوى المشتركة في عائل واحد مفرد والذي يوسع من مدى الحيوانات التي يمكن أن يصيبها الفيروس. المثال الكلاسيكي على سفينة الخلط الفيروسية بالنسبة لإعادة التشكيلة الجينية في الخنازير موجود في الشكل التالي (شكل ١٧٢، ١٧٣)، فإذا أصابا فيروس إنفلونزا الخنزير وفيروس إنفلونزا الطيور بشكل أنى الخنزير فإن فيروسي الإنفلونزا المختلفين يمكن أن يتبادلا المادة الوراثية كما يمكن أن يتضاعفا في الخنزير العائل. وهذا مثال على التغير الوراثي genetic shift. إذا إكتسب فيروس إنفلونزا الطيور الجينات التي تتطلب لعدوى الثدييات والإنتشار، فإن سلالة فيروس إنفلونزا الطيور الجديدة قد تكتسب القدرة الفريدة على الإنتشار بسهولة بين

الثدييات ومن المحتمل أن يتضمن ذلك البشر كما يتضح من الشكل التالي (شكل رقم ١٧٢). يقترح الدليل بأن السمان المحلي يمكن أيضا أن يصبح سفينة خلط mixing vessels لفيروسات إنفلونزا الطيور لأن لدية إمكانية أن يصبح مصابا بأنواع فرعية عديدة من إنفلونزا الطيور. أحد التقارير تقترح بأن العدوى الأنية للسمان المحلي بأنواع الإنفلونزا الفرعية من الأوز، البط يعطى الفرصة للتغير الوراثي genetic shift في فيروس السمان والذي يؤدى إلى الشدة المتزايدة في عوائل جديدة ويتضمن ذلك الدواجن والإنسان. ويعتقد بأن هذا هو المصدر لفيروسات إنفلونزا الطيور التي أصابت الإنسان في هونج كونج في عام ١٩٩٧ وعام ١٩٩٩. هناك قلق بأن البشر يمكن أن تلعب دور مشابهه للخنزير والسمان في أن تصبح سفينة لخلط جينات فيروسات الإنفلونزا من الطيور والإنسان، وهذا يعطى الفرصة للتغير الوراثي genetic shift في فيروس إنفلونزا الطيور إلى فيروس يكون عالي القدرة المرضية وينتقل إلى وعلى مستوى الإنسان (شكل رقم ٥٥، ٥٦)، ويكون من المحتمل أن يثير وباء الإنفلونزا القادم. وهناك حالات تعطى فرصة مثالية للأفراد في أن تصبح مصابة بشكل آنى بالعديد من سلالات فيروس الإنفلونزا، يتصل الإنسان بأسواق الطيور الحية التي تسكن فيها الأنواع العديدة من الطيور بشكل متقارب جدا، وتقترب الدواجن مع الخنازير وتعتبر الكثافة العالية للدواجن مناسبة جدا للتغير الوراثي المحتمل، والذي يسمح للفيروس بقفز النوع إلى الأنواع الأخرى (٧٨، ٧٩).

Figure 1. Historical influenza disease cycle



شكل رقم ٥٥. تاريخ الدورة المرضية لفيروس الإنفلونزا.



شكل رقم ٥٦. الإتجاهات الحالية والمستقبلية لإنتشار فيروس إنفلونزا الطيور.

تغير الأنتيجين Antigenic change:

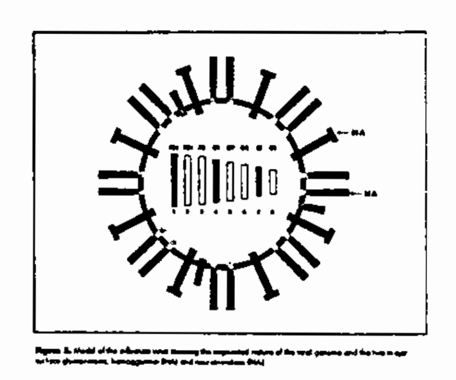
الأنتيجينات الرئيسية المستهدفة لإستجابة جهاز المناعة الوقائي للعدوي بفيروس الإنفلونزا هي بروتينات HA and NA proteins، قدرة هذه الانتيجينات المستهدفة للخضوع للتغيير تعد علامة من علامات فيروسات الإنفلونزا، وتحدث التغيرات الأنتيجينية بطريقتين هما :

١- التغير والإنجراف drift and shift. كل من فيروسات الإنفلونزا A and B viruses تمر بإنجراف خلال التغيرات الأنتيجينية في بروتينات HA and NA proteins والتي تنشأ من تراكم الطفرات الموضعية في جينات HA and NA genes أثناء تضاعف الفيروس. وعلى مستوى الإنسان فإن الخنازير والطيور يحدث بها إنجراف أنتيجيني antigenic drift بمعدل سريع في البشر وبمعدل بطيء في الطيور البرية، الأجسام المضادة المنتجة كإستجابة للعدوى بفيروس الإنفلونزا. الأجسام المضادة المنتجة كإستجابة للعدوى بفيروس الإنفلونزا غير مؤثرة في إعطاء الحماية ضد الأنواع المختلفة لفيروس الإنفلونزا أو الأنواع الفرعية أو ضد التغير الأنتيجينى المنجرف لنفس النوع أو النوع الفرعي. ولذلك فإن فاكسينات إنفلونزا الإنسان تحتوى على فيروسات من كل نوع من A and B بالإضافة إلى النوع الفرعي influenza A subtype في التوزيع

أو الإنتشار. يحدث التغيير عندما يحتوى فيروس الإنفلونزا influenza A virus على HA جديد، أو HA جديد + NA. دخول كل من هذه الفيروسات الجديدة إلى العشيرة الإنسانية يمكن أن يتسبب في حالة وبائية إذا تسببت الفيروسات في إعياء وتصبح مستعدة وجاهزة للإنتقال من شخص إلى أخر. يمكن أن يحدث التغير الأنتيجينى خلال ثلاث آليات على الأقل هي: أن الفيروس يحمل HA/NA جديد والذي ينشأ خلال إعادة التشكيلة الوراثية genetic reassortment بين الفيروسات غير الإنسانية مثل فيروسات الطيور والخنزير وفيروس الإنفلونزا الذي يصيب الإنسان، أو أن فيروسات الإنفلونزا من أنواع أخرى مثل الطيور أو الخنزير يمكن أن تصيب الإنسان مباشرة بدون أن تمر بإعادة التشكيلة الوراثية، أو أن الفيروسات غير الإنسانية يمكن أن تمر من نوع واحد مثل الطيور خلال عائل حيوانى وسطى مثل الخنزير إلى الإنسان.

٢- إعادة التشكيل الوراثي في سفينة الخلط : الخنازير إقترحت بأن تكون سفينة الخلط mixing vessel لجيل فيروسات الإنفلونزا المعادة التشكيلة الوراثية reassortant influenza A viruses بين فيروسات الإنسان والطيور لأن الخنازير يمكن أن تدعم تضاعف كلا فيروسات الإنفلونزا البشرية والطيرية (شكل رقم ١٧٤). أحدث وبائين من أوبئة فيروس الإنفلونزا كانت فيروسات معادة التشكيل الوراثي بين فيروسات الإنسان والطيور. ومع ذلك فإن منشأ فيروس الإنفلونزا الأسبانية عام ١٩١٨ يعتبر أقل وضوحا، فلقد عزلت فيروسات الإنفلونزا لأول مرة في عام ١٩٣١ من الخنزير وفي عام ١٩٣٣ من الإنسان، بعد عدة سنوات من ظهور الوباء. تم فقط حديثا دراسة تتابع المادة الوراثية للفيروس RNA sequences في فيروس عام ١٩١٨ بعد الحصول عليه من أنسجة بشرية مؤرشفة أو محفوظة ومن جسم منبوش exhumed body بقي في أحد سكان الاسكا. ولقد أوضحت الدراسات للقطع الجينية من الإنسان بأن فيروس عام ١٩١٨ كان H1N1 virus وكان وثيق الصلة جدا لفيروسات الإنسان H1N1 والخنزير والتي عزلت في عام ١٩٣٠. ومع ذلك فإن كل من سيرم الإنسان في عام ١٩٣٠ وفيروسات الخنزير كانت متميزة وراثيا عن النوع الفرعي لفيروس الإنفلونزا عام ١٩١٨ والذي تم عمل تتابعه من الطيور البرية المؤرشفة، وإفترض الباحثون أن

الفيروسات من الأصل المماثل سببت إعياء الإنفلونزا الأسبانية في البشر، وحالات تفشي إنفلونزا الخنزير المتوافقة، ولكن الفيروس من المحتمل أن لا يكون إنتقل مباشرة من الطيور إلى الإنسان أو الخنازير بشكل سابق لحالات التفشي المعترف بها، وبالتالى لأن فيروس الإنفلونزا الأسبانية من المحتمل أن يكون وزع على مستوى الخنازير والإنسان لبعض الوقت، مرورا بالإنجراف قبل أن يؤدى إلى المرض واسع الإنتشار في عام ١٩١٨، الشكل رقم ٥٧ يوضح طبيعة القطع الوراثية لجينوم فيروس الإنفلونزا والجليكوبروتينات السطحية الرئيسية بنوعيها HA , NA(٨١، ٨٢، ٨٣).



شكل رقم ٥٧. طبيعة القطع الوراثية لجينوم فيروس الإنفلونزا والجليكوبروتينات السطحية الرئيسية بنوعيها HA , NA.

خبراء الإنفلونزا يتفقون على أن وباء إنفلونزا أخر يكون مستحيل وربما حتى يكون وشيك كما يتضح من الشكل التالي (شكل ٥٨). التحدى المهم للسيطرة على فيروس الإنفلونزا يكون مقدرا في خزانات الماء الحيوانية. ومن غير المحتمل أن يتم تجهيز كواشف ولقاحات ضد كل سلالات فيروس الإنفلونزا الموجودة في خزانات الماء الحيوانية وبالتالي الأنواع الفيروسية الفرعية، النتائج التمهيدية لمراقبة الأنواع الفرعية H2, H5, H6, H7 and H9 of type A influenza كما هو محتمل جدا أن تنتقل إلى البشر. الإنفلونزا من النوع type A influenza توزع حاليا في البشر وهي تنتمى إلى الأنواع الفرعية H1 and H3 والتي تستمر في التغيرات الأنتيجينية التجريبية (٨٩).

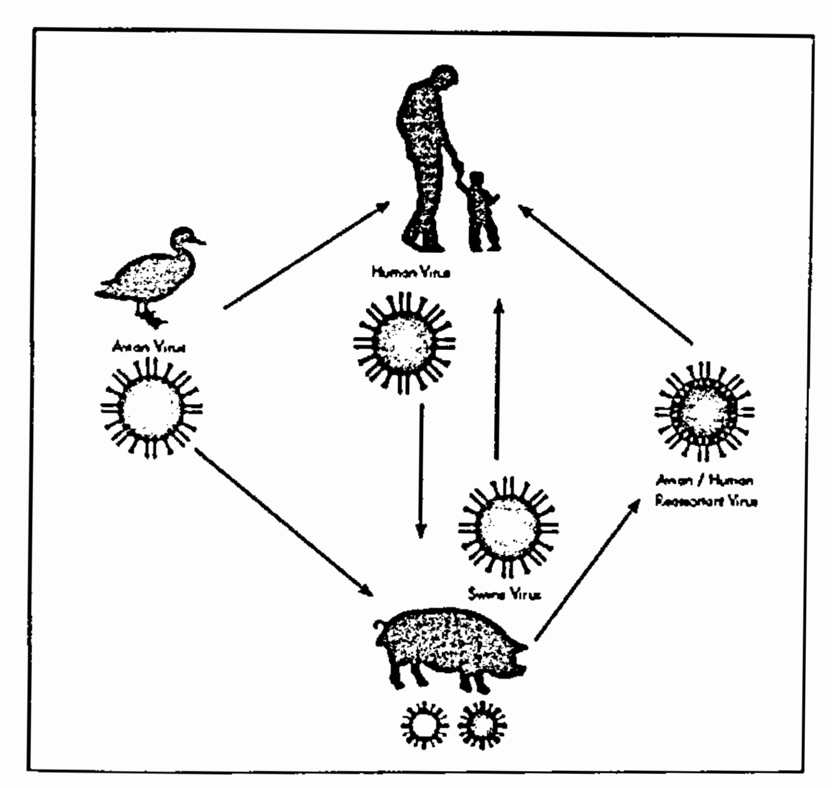


Figure 4. Possible mechanisms for the introduction of novel influenza A viruses into the human population, including direct transmission of entire bird or swine viruses or transmission of reassortant viruses

شكل رقم ٥٨. الآلية المحتملة لدخول فيروسات الإنفلونزا الجديدة إلى العشيرة البشرية متضمنا الإرسال الجاف بواسطة الطيور أو فيروسات الخنزير أو إنتقال الفيروسات معادة التشكيلة الوراثية.

بذلك من المتوقع أن الوباء القادم يمكن أن يؤدى إلى ٢٠ – ٤٧ مليون مرض، ١٨ – ٢٤ مليون زيارة علاجية خارجية، ٣١٤ ألف – ٧٣٤ ألف حالة علاج بالمستشفى، ٨٩ ألف – ٢٠٧ ألف حالة موت في الولايات المتحدة الأمريكية وحدها.

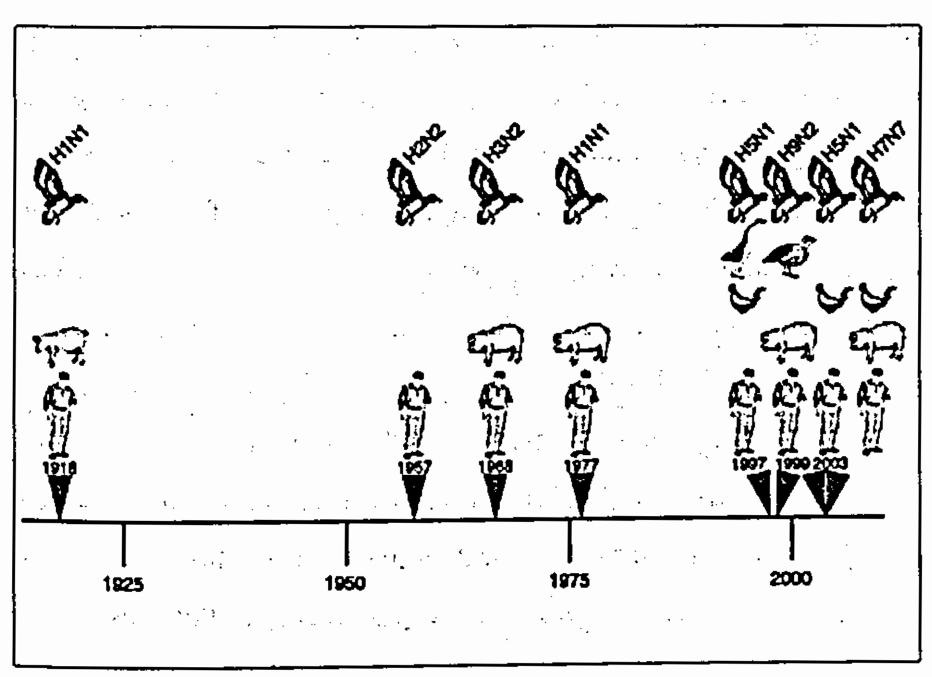
خصائص الفيروس وطبيعة إنتقاله :

يوجد ٣ أنواع معروفة من RNA genome virus في العائلة الفيروسية Orthomyxoviridae family هما A, B, and C. الأنتيجينات السطحية تكون ذات

إهتمام خاص للمناعة ولعلم الأوبئة. هذه الأنتيجينات التي تستقر في وحدات بروتينية مختلفة في غلاف الفيروس هي hemagglutinin (H) and the neuraminidase (N)، ويوجد ١٥ نوع فرعى معروف من A type hemagglutinin antigens (H1 to H15)، ٩ أنواع فرعية من neuraminidase antigens (N1 to N9). الإختلافات في الأنتيجينات الأساسية H and N antigens هي التي تسبب التغيرات الوبائية. تعطي فيروسات الإنفلونزا خاصية ثانية ذات قلق عظيم للصحة العامة، وهي أن فيروسات الإنفلونزا من النوع type A تتضمن الأنواع الفرعية لأنواع مختلفة، ويمكن أن تتبادل أو تدمج مادتها الوراثية، عملية التبادل هذه تعرف بإنجراف إعادة الإتحاد الأنتيجينى antigenic drift، والذي يتسبب في نوع فرعي جديد من الفيروس يكون مختلف عن الفيروسان المنتجان له. ومنذ أن كانت العشيرة ينقصها المناعة ضد النوع الفرعي الجديد ولا توجد فاكسينات تمنح الحماية ضده، فإن الإنجراف إلى إعادة الإتحاد الأنتيجينى antigenic drift تتسبب في حالات وبائية قاتلة جدا من الناحية التاريخية. وبالنسبة لما حدث فإن النوع الفرعي الجديد سوف يحتوى على جينات فيروس إنفلونزا بشري تجعل من السهولة إتصاله من شخص لأخر أثناء فترة كافية من الزمن. الأنواع الفرعية المختلفة لفيروس الإنفلونزا من النوع type A وجدت في الطيور، والتي إليها ينسب إمكانية إعادة الإتحادات الأنتيجينية الكبيرة للفيروس. فيروسات الإنفلونزا عزلت من الطيور الداجنة (الدجاج، البط، الرومى) ومن الطيور البرية مثل جرعات البحر sea swallows (Sterna hirundo), wedge-tailed shearwater (Puffinus pacificus), ومن البط البري والأنواع الأخرى. الخاصية المميزة لهذه الطيور هي أن فيروس الإنفلونزا يتضاعف في كل من الجهاز التنفسي لها وبالأمعاء، ومن لحظة إزالته خلال الغائط فإن هذه المادة تلوث البيئة.

رفعت الطيور المائية خاصة المحلية وللبط البري مخاوف خاصة. ويمكن عزل الفيروس من بالوعة هذه الطيور ومن البحيرات حيث يسبحون. بينما أوضحت الأبحاث الحديثة أنه بعد توزيع الفيروس في عشائر الطيور لفترة من الوقت ربما تكون قصيرة أحيانا فإن الفيروس ذو المقدرة المرضية الضعيفة يمكن أن يحدث له طفور إلى فيروسات ممرضة وذات مقدرة مرضية عالية. أثناء الحالة الوبائية في الولايات المتحدة

الأمريكية في عام ١٩٨٣ – ١٩٨٤ فإن السلالة الفيروسية H5N2 تسببت أساسا في معدل موت منخفض، وبعد ستة أشهر أصبحت ذات مقدرة مرضية عالية وكانت ضحاياها تقدر بـ ٩٠٪ من الحالات. تطلبت السيطرة على تفشي المرض تدمير أكثر من ١٧ مليون طائر بتكلفة تقدر ٦٥ مليون دولار. أثناء الحالة الوبائية للمرض في إيطاليا في الفترة من عام ١٩٩٩ – ٢٠٠١ فإن السلالة الفيروسية H7N1 والتي لم تكن أساسا ذات مقدرة مرضية عالية حدث لها طفور إلى سلالة ذات مقدرة مرضية عالية في فترة ٩ شهور، ومات أكثر من ١٣ مليون طائر (شكل رقم ٥٩) (٨٦، ٨٧).



شكل رقم ٥٩. الفترة الزمنية لفيروس الإنفلونزا الإنسانى خلال المائة عام الماضية.

المحجر الصحي لمزارع الدواجن المصابة وتدمير الدواجن المصابة أو المكشوفة هي فعلا إجراءات السيطرة القياسية لمنع انتشار الفيروس إلى المزارع الأخرى والتأسيس النهائي للفيروس هو في عشائر الدواجن، ففيروسات الطيور المعدية جدا تكون سهلة الإنتقال آليا من مزرعة إلى أخرى على سبيل المثال من خلال الأدوات الملوثة كالعربات ،

الغذاء، الأقفاص أو الملابس. الفيروسات شديدة القدرة المرضية يمكن أن تبقي حية في البيئة لفترة زمنية طويلة خاصة عند درجات الحرارة المنخفضة، وعلى أية حال فإن الإجراءات الصحية الصارمة في المزارع يمكن أن تعطى درجة معينة من الحماية. يعتقد أن التمكين البيئي للتغيرات البيئية يشمل الإنسان الذي يعيش بالقرب من الطيور والخنازير المحلية. ومنذ أن كانت الخنازير قابلة للعدوى بفيروسات الثدييات والطيور بما في ذلك الفيروسات البشرية فإنها يمكن أن تكون كبوتقة تتوفر فيها مواد التربية لخلط فيروسات الطيور والإنسان لينتج نوع فرعي جديد من الفيروس. وعلى أية حال فإن الأبحاث الحديثة حددت آلية ثانية محتملة من خلال الإتصال المباشر للإنسان بالطيور. هذا النوع الفرعي يطفر بسرعة ويوثق بالميل لإكتساب جينات من الفيروس الذي يصيب أنواع حيوانية أخرى. وثقت قدرته على أن يسبب المرض الحاد في الإنسان في مناسبتين، إحداهما في الدراسات المعملية التي أظهرت أن الفيروسات المعزولة لها مقدرة مرضية عالية جدا وتسبب أمراض حادة في الإنسان. الطيور التي تنجو من العدوى تقوم بإفراز الفيروس لمدة عشرة أيام على الأقل بشكل برازى أو عن طريق الفم مما يسهل جدا من نشر وتوزيع العدوى في أسواق الطيور الحية وخلال هجرة الطيور (٨٤، ٨٥). تم في ١٠ فبراير من عام ٢٠٠٤م الإبلاغ عن حالات مرضية في ثمانية دول آسيوية هي: كولومبيا، الصين، إندونيسيا، اليابان، لاووس، كوريا، تايلاند وفيتنام. بالرغم من أن أغلبية حوادث هذه العدوى محدودة ذاتيا فإنها تولد ثقل إنسانى وخسائر إقتصادية، البعض من هذه السلالات كانت ذات مقدرة فريدة على إحداث العدوى وتسبب المرض جديا في الإنسان. منذ منتصف ديسمبر من عام ٢٠٠٣ فإن السلالة ذات المقدرة المرضية العالية من فيروس الإنفلونزا influenza type A (H5N1) أبلغ عنها في الدواجن المحلية وفي الأنواع الأخرى من الطيور.

والخلاصة هي أن الإكتشاف المبكر لفيروسات الإنفلونزا الجديدة يكون ضرورى إذا كانت إجراءات المراقبة فعالة وسوف يكون لها أي تأثير على تحديد الوباء القادم، التعاون القريب وإشتراك معلومات المراقبة بين قطاعات الصحة العامة والسلطات البيطرية والزراعية على كل المستويات تكون أساسية في هذه العملية، ويتضمن ذلك التعاون بين مراكز منظمة الصحة العالمية، والمختبرات الوطنية لمنظمة الصحة العالمية

لدراسة فيروسات الإنفلونزا الحيوانية الموجودة في Memphis, Tennessee. المراقبة الحسنة بين الناس المعرضين مهنيا إلى الخنزير والدواجن ربما تعطى أفكار مبكرة تتعلق بإمكانية الأنواع الفرعية لفيروسات الإنفلونزا في أن تسبب العدوى في الإنسان وتمكن من البدء مبكرا في تطوير اللقاح. ما عدا الخطأ الفوري في الإنتقال إلى البشر بالإلتماس المباشر مع الطيور المصابة، فإن الإنتشار الجغرافي الواسع لسلالة فيروس الإنفلونزا H5N1 أدى إلى زيادة فرص العدوى للإنسان بالطيور وبفيروس الإنفلونزا الإنساني، كل هذه الأحداث تزيد من فرص إعادة الإتحادات الجديدة الأنتيجينية antigenic recombination وظهور نوع فرعي جديد من فيروس الإنفلونزا له المقدرة الوبائية. حتى الآن عدد حالات العدوى بالسلالة الفيروسية H5N1 في الإنسان محدود ولكنه ذو معدل فناء مرتفع، هذه الحالة أبلغ عنها في بلدين هما فيتنام وتايلاند والتي كان عندهما حالات تفشي للفيروس في الطيور الداجنة. في العقد الأخير فإن التقدم الذي حدث يتمثل في تحسين الإدارة الإكلينيكية لهذا المرض من خلال: معرفة التقنية الحديثة لإنتاج الفاكسين، بيع رخيص للعقاقير المضادة للفيروس، التشخيص والتعرف على توزيع الفيروس واسع الإنتشار.

المراجع والمصادر العلمية

1- Altman LK. Avian flu said to be resistant to a main flu-fighting drug. *New York Times* 2004 Jan 25.

2- Bean WJ, Kawaoka Y, Wood JM, Pearson JE, Webster RG. Characterization of virulent and avirulent A/Chicken/Pennsylvania/83 influenza A viruses: potential role of defective interfering RNAs in nature. J Virol 1985;54:151-60.

3- Beard CW. Avian influenza (fowl plague). In: US Animal Health Association, Committee on Foreign Animal Disease. Foreign animal diseases: the gray book. Ed 6. Richmond, VA: US Animal Health Assoc, 1998.

4- Beare AS, Webster RG. Replication of avian influenza viruses in humans. Arch Virol 1991; 119: 37–42.

5- Bergmann, M., Garcia-Sastre, A., Carnero, E., Pehamberger, H., Wolff, K., Palese, P. and Muster, T. (2000) Influenza virus NS1 protein counteracts PKR-mediated inhibition of replication. J. Virol., 74, 6203-6206.

6- Brown, I.H., Done, S.H., Spencer, Y.I., Cooley, W.A., Harris, P.A. and Alexander, D.J. (1993) Pathogenicity of a swine influenza H1N1 virus antigenically distinguishable from classical and European strains. Vet. Rec., 132(24), 598-602.□

7- Brown, I.H., Harris, P.A., McCauley, J.W. and Alexander, D.J. (1998) Multiple genetic reassortment of avian and human influenza A viruses in European pigs, resulting in the emergence of an H1N2 virus of novel genotype. J. Gen. Virol., 79, 2947-2955.

8- Bridges CB, Katz JM, Seto WH, Chan PK, Tsang D, Ho W, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. J Infect Dis. 2000;181:344-8.

9- Bridges CB, Lim W, Hu-Primmer J, Sims L, Fukuda K, Mak KH, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. J Infect Dis. 2002;185:1005-10.

10- Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, Chan PK, Tsang D, Ho W, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. J Infect Dis. 2000;181:344-8.

11- Capua I, Mutinelli F. Mortality in Muscovy ducks (Cairina moschata) and domestic geese (Anser anser vur domestica) associated with natural infection with a highly pathogenic avian influenza virus of H7Nr1 subtype. Avian Pathol 2001 Apr;30(2):179-83.

12- Castrucci, M.R., Donatelli, I., Sidoli, L., Barigazzi, G., Kawaoka, Y. and Webster, R.G. (1993) Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. Virology, 193, 503-506.

13- Centers for Disease Control and Prevention. Cases of influenza A (H5N1)-Thailand, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53:100-3.

14- Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of avian influenza A (H5N1) in Asia and interim recommendations for evaluation and reporting of suspected cases-United States, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53:97-100.

15- Chan PKS. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002;34:S58-64.

16- Chen H, Deng G, Li Z, Tian G, Li Y, Jiao P, et al. The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101:10452-7.

17- Chotpitayasunondh T, Lochindarat S, Srisan P, Chokepaibulkit K, Weerakul J, Maneeratanaporn M, et al. Cases of influenza A (H5N1)-Thailand, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53:100-3.

18- Claas, E.C., Kawaoka, Y., de Jong, J.C., Masurel, N. and Webster, R.G. (1994) Infection of children with avian-human reassortant influenza virus from pigs in Europe. Virology 1994, 204(1), 453-457.

19- Claas, E.C., Osterhaus, A.D., van Beek, R., De Jong, J.C., Rimmelzwaan, G.F., Senne, D.A., Krauss, S., Shortridge, K.F. and Webster, R.G. (1998) Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. Lancet, 351(9101), 472-477.

20- De Jong, J.C., van Nieuwstadt, A.P., Kimman, T.G., Loeffen, W.L., Bestebroer, T.M., Bijlsma, K., Verweij, C., Osterhaus, A.D. and Claas, E.C. (1999) Antigenic drift in swine influenza H3 haemagglutinins with implications for vaccination policy. Vaccine, 17, 1321-1328.

21- Done, S.H. and Brown, I.H. (1999) Swine influenza viruses in Europe. In: Allen D. Leman Swine Conference: Track V-Disease, 255-263.

22- Done, S.H., Spencer, Y.I., Brown, I.H., Higgins, R. and Hannam, D.A. (1994) Natural swine influenza virus (A/Swine/Eng/195852/92) infections in pigs in the UK: Morphology, immunocytochemistry and aging of lesions. Proc. Int. Congr. Pig Vet. Soc., 13, 103.

23- Easterday, B.C. (1975) Animal Influenza. In: The influenza viruses and influenza (Ed. Kilbourne, E.D.) Academic Press, Orlando. 449-481.

24- Easterday, B.C. and Van Reeth, K. Swine influenza. In: Diseases of swine Iowa state University Press, Iowa.

25- FAO/OIE/WHO. Joint warning: domestic ducks could pose a new Avian influenza threat. Nov 11, 2004. □

26- Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:1356-61.

27- Fouchier RAM, Munster V, Wallensten A, et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls J Virol 2005 Mar;79(5):2814-22.

28- Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. Proc Natl Acad Sci 2004.

29- Fox, J.P., Cooney, M.K., Hall, C.E. and Foy, H.M. (1982) Influenzavirus infections in Seattle families, 1975-1979. II. Pattern of infection in invaded households and relation of age and prior antibody to occurrence of infection and related illness. Am. J. Epidemiol., 116, 228-242.

30- Friend, M. 1999, Field Manual of Wildlife Diseases. General Field Procedures and Diseases of Birds, U.S. Department of the Interior, U.S. Geological Survey Information and Technology Report 1999-001.

31- Gammelin M, Altmuller A, Reinhardt U, Mandler J, Harley VR, Hudson PJ, et al. Phylogenetic analysis of nucleoproteins suggests that human influenza A viruses emerged from a 19th-century avian ancestor. Mol Biol Evol 1990;7:194-200.

32- Goldfield, M., Bartley, J.D., Pizzuti, W., Black, H.C., Altman, R. and Halperin, W.E. (1977) Influenza in New Jersey in 1976: isolations of influenza A/New Jersey/76 virus at Fort Dix. J. Infect. Dis., 136 Suppl, S347-355.

33- Gorman OT, Bean WJ, Kawaoka Y, Webster RG. Evolution of the nucleoprotein gene of influenza A virus. J Virol 1990;64:1487-97.

34- Guan Y, Poon LL, Cheung CY, Ellis TM, Lim W, Lipatov AS, et al. H5N1 influenza: a protean pandemic threat. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:8156-61.26.

35- Guo, Y.J., Krauss, S., Senne, D.A., Mo, I.P., Lo, K.S., Xiong, X.P., Norwood, M., Shortridge, K.F., Webster, R.G. and Guan, Y. (2000) Characterization of the pathogenicity of members of the newly established H9N2 influenza virus lineages in Asia. Virology, 267, 279-288.

36- Halvorson D, Karunakaran D, Senne D, Kelleher C, Bailey C, Abraham A, et al. Epizootiology of avian influenza-simultaneous monitoring of sentinel ducks and turkeys in Minnesota. Avian Dis 1983;27:77-85.

37- Hien TT, De Jong M, Farrar J: "Avian influenza—a challenge to global health care structures." In New England Journal of Medicine. Vol. 351, No. 23, December 2, 2004, p 2364.

38- Hinshaw VS, Bean WJ, Geraci JR, Fiorelli P, Early G, Webster RG. Characterization of two influenza A viruses from a pilot whale. J Virol 1986;58:655-6.

39- Horimoto T, Fukuda N, Iwatsuki-Horimoto K, Guan Y, Lim W, Peiris M, et al. Antigenic differences between H5N1 human influenza viruses isolated in 1997 and 2003. J Vet Med Sci. 2004;66:303-5.

40- Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. Clin Microbiol Rev 2001;14(1):129-49.

41- Horimoto T, Rivera E, Pearson J, Senne D, Krauss S, Kawaoka Y, et al. Origin and molecular changes associated with emergence of a highly pathogenic H5N2 influenza virus in Mexico. Virology 1995;213:223-30.

42- Ito, T., Couceiro, J.N., Kelm, S., Baum, L.G., Krauss, S., Castrucci, M.R., Donatelli, I., Kida, H., Paulson, J.C., Webster, R.G. and Kawaoka, Y. (1998) Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. J. Virol., 72, 7367-7373.

43- Isolation of avian influenza A (H5N1) viruses from humans — Hong Kong, May–December 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:1204-7.

44- Ito T, Couceiro JNSS, Kelm S, et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza viruses with pandemic potential. J Virol 1998; 72: 7367–7373.

45- Kanlayanaphotporn J, Brady M, Chantate P, Chantra S, Siasiriwattana S, Dowell S, et al. Pneumonia surveillance in Thailand: current practice and future needs. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004;35:711-6.

46- Kaplan, M.M. and Webster, R.G. (1977) The epidemiology of influenza. Sci. Am., 237, 88-106.

47- Kay, R.M., Done, S.H. and Paton, D.J. (1994) Effect of sequential porcine reproductive and respiratory syndrome and swine influenza on the growth and performance of finishing pigs. Vet. Rec., 135, 199-204.

48- Kendal, A.P., Goldfield, M., Noble, G.R. and Dowdle, W.R. (1977) Identification and preliminary antigenic analysis of swine influenza- like viruses isolated during an influenza outbreak at Fort Dix, New Jersey. J. Infect. Dis., 136 Suppl, S381-385.

49- Katz JM, Lim W, Bridges CB, Rowe T, Hu-Primmer J, Lu X, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. J infect Dis. 1999;180:1763-70..

50- Lamb, R.A. and Krug, R.M. (1996) *Orthomyxoviridae*: the viruses and their replication. In: Fields Virology (Ed. Fields, B.N., Knipe, D.M., Howley, P.M.) Lippincott-Raven, Philadelphia. 1353-1445.

51- Lee MS, Chang PC, Shien JH, Cheng MC, Shieh HK. Identification and subtyping of avian influenza viruses by reverse transcription-PCR. J Virol Methods. 2001;97:13-22.

52- Loeffen, W.L., Kamp, E.M., Stockhofe-Zurwieden, N., van Nieuwstadt, A.P., Bongers, J.H., Hunneman, W.A., Elbers, A.R., Baars, J., Nell, T. and van Zijderveld, F.G. (1999) Survey of infectious agents involved in acute respiratory disease in finishing pigs. Vet. Rec., 145, 123-129.

53- Luschow D, Werner O, Mettenleiter TC, et al. Protections of chickens from lethal avian influenza A virus infections by live-virus hemagglutinin (H5) gene. Vaccine 2001 Jul 20;19(30):4249-59.

54- Marrie TJ, Carriere KC, Jin Y, Johnson DH. Factors associated with death among adults <55 years of age hospitalized for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2003;36:413-21.

55- Matrosovich, M., Tuzikov, A., Bovin, N., Gambaryan, A., Klimov, A., Castrucci, M.R., Donatelli, I. and Kawaoka, Y. (2000) Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals. J. Virol., 74, 8502-8512.

56- Mozdzanowska, K., Maiese, K., Furchner, M. and Gerhard, W. (1999) Treatment of influenza virus-infected SCID mice with nonneutralizing antibodies specific for the transmembrane proteins matrix 2 and neuraminidase reduces the pulmonary virus titer but fails to clear the infection. Virology, 254, 138-146.

57- Murphy, B.R. and Webster, R.G. (1996) Orthomyxoviruses. In: Fields Virology (Ed. B. N. Fields, K., D.M., Howley, P.M.) Lippincott-Raven, Philadelphia. 1353-1445.

58- Ministry of Public Health T. Influenza A (H5N1) laboratory training manual. Bangkok, Thailand: Ministry of Public Health; 2004.

59- Monto AS. The threat of an avian influenza pandemic. (Perspective) N Engl J Med 2005 Jan 27;352(4):323-4.

60- Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, Ho Y, Au T, Lee M, et al. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. J infect Dis. 1999;180:505-8.

61- Munch M, Nielsen LP, Handberg KJ, Jorgensen PH. Detection and subtyping (H5 and H7) of avian type A influenza virus by reverse transcription-PCR and PCR ELISA. Arch Virol. 2001;146:87-97.

62- Nascimento-Carvalho CM, Rocha H, Santos-Jesus R, Benguigui Y. Childhood pneumonia: clinical aspects associated with hospitalization or death. Braz J Infect Dis. 2002;6:22-8.

63- Normile D, Enserink M. Infectious diseases. Avian influenza makes a comeback, reviving pandemic worries. Science. 2004;305:321.

64- Olsen, G.W., Burris, J.M., Burlew, M.M., Steinberg, M.E., Patz, N.V., Stoltzfus, J.A. and Mandel, J.H. (1998) Absenteeism among employees who participated in a workplace influenza immunization program. J. Occup. Environ. Med., 40, 311-316.

65- Olsen S, Wannachaiwong Y, Chotpitayasunondh T, Chittaganpitch M, Limpakarnjanarat K, Dowell S. Human and avian influenza in Thailand: reducing opportunities for reassortment. Boston: Infectious Diseases Society of America; 2004.

66- Peiris M, Yuen KY, Leung CW, Chan KH, Ip PL, Lai RW, et al. Human infection with influenza H9N2. Lancet. 1999;354:916-7.

67- Perkins LE, Swayne DE. Pathogenicity of a Hong Kong-origin H5N1 highly pathogenic avian influenza virus for emus, geese, ducks, and pigeons. Avian Dis. 2002;46:53-63.

68- Schnurrenberger, P.R., Woods, G.T. and Martin, R.J. (1970) Serologic evidence of human infection with swine influenza virus. Am. Rev. Respir. Dis., 102, 356-361.

69- Scholtissek, C., Burger, H., Kistner, O. and Shortridge, K.F. (1985) The nucleoprotein as a possible major factor in determining host specificity of influenza H3N2 viruses. Virology, 147, 287-294.

70- Scholtissek, C., Hinshaw V.S. and Olsen C.W. (1998) Influenza in pigs and their role as the intermediate host. In: Textbook of influenza (Ed. Nicholson, K.G., Webster, R.G., Hay, A.J.) Blackwell Science, Oxford. 137-145.

71- Shope, R.E. (1931) Swine influenza. III. Filtration experiments and aetiology. J. Exp. Med., 54, 373-380.

72- Smith, W., Andrewes, C.H., and Laidlaw P.P. (1993) A virus obtained from influenza patients. Lancet, 2, 66-68.

73- Subbarao, K., Klimov, A., Katz, J., Regnery, H., Lim, W., Hall, H., Perdue, M., Swayne, D., Bender, C., Huang, J., Hemphill, M., Rowe, T., Shaw, M., Xu, X., Fukuda, K. and Cox, N. (1998) Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. Science, 279, 393-396.

74- Schnurrenberger PR, Woods GT, Martin RJ. Serologic evidence of human infection with swine influenza virus. Am Rev Respir Dis 1970;102:356-61.

75- Scholtissek C, Burger H, Bachmann PA, Hannoun C. Genetic relatedness of hemagglutinins of the H1 subtype of influenza A viruses isolated from swine and birds. Virology 1983;129:521-3.

76- Scholtissek C, Burger H, Kistner O, et al. The nucleoprotein as a possible major factor in determining host specificity of influenza H3N2 viruses. Virology 1985; 147: 287–294.

77- Scholtissek C, Naylor E. Fish farming and influenza pandemics. Nature 1988;331:215.

78- Senne DA, Pearson JE, Panigrahy B. Live poultry markets: a missing link in the epidemiology of avian influenza. In: Proceedings of the 3rd International Symposium on Avian Influenza; 1997 27-29 May; The Wisconsin Center, The University of Wisconsin-Madison. p. 50-8.

79- Shortridge KF, Gao P, Guan Y, Ito T, Kawaoka Y, Markwell D, et al. Interspecies transmission of influenza viruses: H5N1 virus and a Hong Kong SAR perspective. Vet Microbiol. 2000;74:141-7.

80- Shortridge KF. The next pandemic influenza virus? Lancet. 1995;346:1210-2.

81- Sims LD, Ellis TM, Liu KK, Dyrting K, Wong H, Peiris M, et al. Avian influenza in Hong Kong 1997-2002. Avian Dis. 2003;47:832-8.

82- Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus isolated from influenza patients. Lancet 1933; 2: 66–68.

83- Snaken R, Kendal AP, Haaheim LR, et al. The next influenza pandemic: lesions from Hong Kong, 1997. Emerg Infect Dis 1999;5(2):195-203.

84- Spackman E, Senne DA, Myers TJ, Bulaga LL, Garber LP, Perdue ML, et al. Development of a real-time reverse transcriptase PCR assay for type A influenza virus and the avian H5 and H7 hemagglutinin subtypes. J Clin Microbiol. 2002;40:3256-60.

85- Stegeman A, Bouma A, Elbers ARW, et al. Avian influenza A virus (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003: course of the epidemic and effectiveness of control measures. J Infect Dis 2004 Dec 15;190:2088-95.

86- Stohr K. Avian influenza and pandemicsresearch needs and opportunities. (Editorial) N Engl J Med 2005 Jan 27;352(4):405-07.

87- Sturm-Ramirez KM, Ellis T, Bousfield B, Bissett L, Dyrting K, Rehg JE, et al. Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. J Virol. 2004;78:4892-901.

88- Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. Science. 1998;279:393-6.

89- Swayne, D.E., Haverson, D.A., 1999. Inflenza in Diseases of Poultry 11th Edition, pp. 135-160. Edited by Y.M. Saif, Iowa State Press, Blackwell Publishing Company, USA.

90- Tam JS. Influenza A (H5N1) in Hong Kong: an overview. Vaccine. 2002;20:S77-81.

91- Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, et al. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. Science 1997; 275: 1793–1796.

92- Thanawongnuwech R, Amonsin A, Tantilertcharoen R, et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. Emerg Infect Dis 2005 May;11(5):699-701.

93- Tran TH, Nguyen T, Nguyen TD, Loung TH, Pham PM, Nguyen VC, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Engl J Med. 2004;350:1179-88.

94- Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza (H5N1). N Engl J Med 2005 Jan 27;352(4):333-40.

95- Uyeki TM, Chong YH, Katz JM, et al. Lack of evidence for human-to-human transmission of avian influenza A (H9N2) viruses in Hong Kong, China, 1999. Emerg Infect Dis 2002 Feb;8(2):154-9.

96- Van Born S, Thomas I, Hanquet G, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus in smuggled Thai Eagles, Belgium. Emerg Infect Dis 2005 May;11(5):702-5.

97- Van Kolfschooten F. Dutch veterinarian becomes first victim of avian influenza. Lancet. 2003;361:1444.

98- Van Reeth, K., Labarque, G., Nauwynck, H. and Pensaert, M. (1999) Differential production of proinflammatory cytokines in the pig lung during different respiratory virus infections: correlations with pathogenicity. Res. Vet. Sci., 67, 47-52.

99- Van Reeth, K., Brown, I.H. and Pensaert, M. (2000) Isolations of H1N2 influenza A virus from pigs in Belgium. Vet. Rec., 146, 588-589.

100- Voeten, J.T., Bestebroer, T.M., Nieuwkoop, N.J., Fouchier, R.A., Osterhaus, A.D. and Rimmelzwaan, G.F. (2000) Antigenic drift in the influenza A virus (H3N2) nucleoprotein and escape from recognition by cytotoxic T lymphocytes. J. Virol., 74, 6800-6807.

101- Wang, X., Li, M., Zheng, H., Muster, T., Palese, P., Beg, A.A. and Garcia-Sastre, A. (2000) Influenza A virus NS1 protein prevents activation of NF-kappaB and induction of alpha/beta interferon. J. Virol., 74, 11566-11573.

102- Webby, R.J., Webster, R.G. 2001 Emergence of influenza A viruses. Philosphieal Transactions of the Royal Society of London B Biological Science 356, 1817-1828.

103- Webster R. Predictions for future human influenza pandemics. J infect Dis. 1997;176(Suppl 1):S14-9.

104- Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, et al. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiol Rev 1992; 56: 152–179.

105- Webster RG, Yakhno MA, Hinshaw VS, Bean WJ, Murti KG. Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks. Virology 1978;84:268-78.

106- Webster RG. Predictions for future human influenza pandemics. J Infect Dis 1997 Agu;176(Suppl 1):S14-19.

107- WHO. Avian influenza: situation in Viet Nam. Mar 7, 2005.

108- World Health Organization. Animal influenza training manual. Harbin, China: The Organization; 2001.

109- World Health Organization. Avian influenza A (H5N1)-situation (poultry) in Asia as at 2 March 2004: need for a long-term response, comparison with previous outbreaks. Wkly Epidemiol Rec. 2004;79:96-9.

110- World Health Organization. *Influenza pandemic preparedness plan. The role of WHO and guidelines for national or regional planning.* Geneva: The Organization; April 1999.

111- World Health Organization. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A (H5N1). Vol. 2004. Geneva: The Organization; 2004. □

112- World Health Organization: "Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) since 28 January 2004.

113- Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. Lancet 1998; 351: 467–471.

114- Zhou, N.N., Senne, D.A., Landgraf, J.S., Swenson, S.L., Erickson, G., Rossow, K., Liu, L., Yoon, K., Krauss, S. and Webster, R.G. (1999) Genetic reassortment of avian, swine, and human influenza A viruses in American pigs. J. Virol., 73, 8851-8856.

مواقع إنترنت

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3323328/figure/F2/

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC112910/

http://en.wikipedia.org/wiki/Influenza

http://nursinglink.monster.com/training/articles/318-avian-influenza

http://www.nature.com/scitable/topicpage/genetics-of-the-influenza-virus-716

http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/18/5/11-1922-f1.htm

الباب الثالث

جهاز المناعة في مواجهة الغزاة البيولوجيين



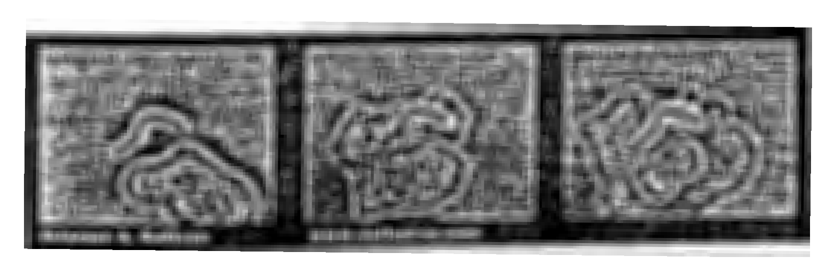
الباب الثالث
جهاز المناعة في مواجهة الغزاة البيولوجيين

مقدمة :

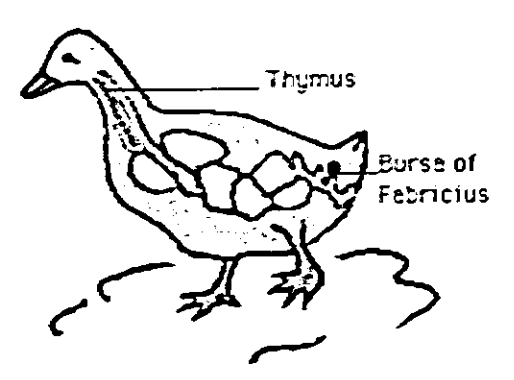
يتعلق هذا الموضوع بكيفية عمل جهاز الأمن البيولوجي (جهاز المناعة) في جسم الإنسان وأنواع الأجهزة الأمنية في الجسم، الوظيفة التخصصية لكل منها وكيف تواجه هذه الأجهزة الأمنية الغزاة الذين يهاجمون الجسم من وسائل الإجرام البيولوجي المختلفة مثل السموم الميكروبية والبكتيريا المسببة لمرض الجمرة الخبيثة وتلك المسببة لمرض الطاعون والتي تحمل بواسطة البراغيث..... إلخ ، وكذلك الفيروسات مثل الفيرس المسبب لمرض Smallpox وكذلك الفيروسات المسببة لأمراض الإلتهاب الكبدى حيث تهرب هذه الفيروسات من جهاز المناعة في الجسم بسبب التغيرات الوراثية التي تطرأ على تركيبها من وقت لأخر، حيث توجد هذه الأجهزة الأمنية فقط في الفقاريات ولا توجد في البكتيريا ضد الفيرس الذي يهاجم البكتيريا.

تقي الكائنات الفقارية نفسها من هجمات الغزاة بفعل نظام مناعة مزدوج هو عبارة عن: جهاز المناعة الخلوي Cell mediated immunity (جهاز المناعة الذي يتعامل ضد الغزاة داخل الخلية)، جهاز المناعة البسيطة Humoral immunity، ولذلك فإن جهاز المناعة في الجسم يعطى ويلعب دورا فعالا في الدفاع عن الجسم ضد الغزاة الأجانب من المسببات المرضية المختلفة التي تمثل وسائل الإجرام البيولوجي، فجهاز الأمن بالجسم (جهاز المناعة) يستجيب بدرجة متخصصة لمعظم المركبات الغريبة عن الجسم بينما يعتمد ذلك على كونها أنتيجينات أم لا (غزاة أم لا). فجهاز المناعة الخلوى يلعب دورا فعالا في الدفاع عن الجسم ضد الفطريات، الطفيليات، العدوى الفيروسية التي تقع داخل الخلايا، الخلايا السرطانية، الأنسجة الغريبة عن الجسم. أما جهاز المناعة البسيطة فإنه يدافع عن الجسم بدرجة أولية ضد العدوى البكتيرية والفيروسية التي تقع خارج الخلية. فالخلايا التي تلعب دورا فعالا في كلا

نظامي جهاز المناعة في الجسم هي الخلايا الليمفاوية lymphocytes والتي تنشأ أصلا من نخاع العظام bone marrow ثم تهاجر إلى الأعضاء الليمفاوية المختلفة lymphoid organs. كما يوجد نوعين من الخلايا الليمفاوية هما T cells & B cells، فكلا النوعين من الخلايا الليمفاوية هم المسئولين عن مراحل نظام المناعة الثنائى. فكل الخلايا الليمفاوية All lymphocytes تنشأ أساسا من نخاع العظم ولكن تلك التي تمر من خلال thymus تصبح هي الخلايا الليمفاوية تي T cells، T lymphocytes وهي بدورها المسئولة عن العدوى التي تتوسط أو تتخلل الخلايا ولذا يسمي هذا النظام من أنظمة المناعة بالـ Cell mediated immunity. أما بعض الخلايا الليمفاوية تمر من خلال Bursa of Fabricius (وهي عبارة عن أعضاء ليمفاوية أولية توجد مصاحبة للـcloacae في الطيور) في الطيور أو ما يوازيها من أنسجة في الثدييات فتصبح B cells B lymphocytes . وتعمل خلايا B cells على إنتاج الأجسام المضادة التي تتعامل بدرجة متخصصة جدا مع الغزاة التي يمثلها الأنتيجين، فخلايا الـ B cells تقوم بإنتاج الأجسام المضادة التي تنتشر في الجسم ويسمى هذا بنظام المناعة Humoral immunity. والشكل التالي (شكل ٦٠) يوضح خلايا بكتيريا الإستربتوكوكس كأنتيجين وكيفية تعامل جهاز المناعة معها وهضمها وتحليلها. بينما يوضح الشكل ٦١ خلايا B cells في الطيور.



شكل رقم ٦٠. خلايا بكتيريا الإستربتوكوكس كأنتيجين وكيفية تعامل جهاز المناعة معها وهضمها وتحليلها.



شكل رقم ٦١. يوضح خلايا B cells في الطيور التي تقوم بإنتاج الأجسام المضادة التي تتعامل بدرجة متخصصة جدا مع الغزاة التي يمثلها الأنتيجين.

أولا جهاز المناعة من النوع The humoral immune response

إستجابة هذا النوع من جهاز المناعة تعتمد على تكوين الأجسام المضادة وهي عبارة عن جزيئات بروتينية يتم تكوينها كإستجابة لوجود مركبات خارجية من الغزاة. والمركبات الخارجية هذه هي التي تحث جهاز المناعة على التفاعل وتكوين أجسام مضادة تعرف بالأنتيجينات المناعية أو بالـ Immunogenes. والتقليد المتعارف عليه في تعريف الغزاة (الأنتيجينات) هي أي مركب والذي عندما يدخل جسم الحيوان بصفة أساسية فإن جهاز المناعة بالجسم يقوم بتكوين أجسام مضادة تتعامل خارجيا وبدرجة متخصصة مع هذا الأنتيجين (العدو). والأنتيجينات هي عبارة عن جزيئات كبيرة (وزنها الجزيىء يصل إلى ١٠,٠٠٠ وزن جزيىء) من معقدات كيميائية وتعتبر غريبة عن جسم الكائن الحيواني وتعمل على تنبيه جهاز المناعة بالجسم حيث تحثه على تكوين أجسام مضادة تتعامل معها، فأجسام الكائنات الحية لا تقوم بإنتاج أجسام مضادة ضد نفسها ولا حتى ضد الجزيئات الصغيرة الوزن الجزيىء (التي يقل وزنها الجزيىء عن ١٠,٠٠٠) والتي تعرف بالـHaptens. والهابتنز هي عبارة جزيئات صغيرة الوزن الجزيىء ولا تعتبر أنتيجينات وبذلك فهى نفسها لا تنبه جهاز المناعة لإنتاج الأجسام المضادة. وبذلك فإنه يتم التعامل معها بواسطة جزىء من جسم مضاد مناسب لها. وعلى ذلك فإن الأدوية والمبيدات تعتبر جزيئات صغيرة الوزن

الجزيء ويتم التعامل معها على أساس أنها Haptens. ويمكن عمل أنتيجينات من الجزيئات صغيرة الوزن الجزيئ مثل الأدوية والمبيدات عن طريق خلطها بجزيئات كبيرة حاملة لها مثل الألبيومين. أما الجزيئات عديدة السكريات مثل الهيبارين الذي يستخدم في منع تجلط الدم (وزنه الجزيئ ١٧,٠٠٠ وزن جزيئ) لا يعتبر أنتيجين وبذلك فإنه لا يحث جهاز المناعة على تكوين أجسام مضادة له عندما يتم حقنه داخل أجسام الكائنات الحيوانية.

يوجد بداخل كل جزيئ (وزنه الجزيئ ١٠,٠٠٠ وزن جزيئ) مواقع خاصة وبأحجام محددة وظيفتها هي أنها مواقع محددات أنتيجينية antigenic determinant sites. الأنتيجينات الكبيرة هي التي تحتوى على عدد كبير جدا من المحددات الأنتيجينية مما يعمل على حثها لجهاز المناعة في أن يكون ضدها عديد من الأجسام المضادة المختلفة كإستجابة لهذه الأنتيجينات الكبيرة. ومع ذلك تعتبر البروتينات أنتيجينات قوية لأنها تتكون من ٢٠ حامض أمينى مختلف. ويتم إبتلاع العديد من الجزيئات الأنتيجينية، البكتيريا، الفيروس بواسطة Macrophages الموجودة في الشكل رقم (٦٢، ٦٣) ثم يتم هضمها إلى مركبات ذائبة.

والسؤال الآن هو ماذا يحدث عندما تقوم المكروفاجات بإلتهام البكتيريا ؟

أولا: يتم أولا تكسير الأنتيجينات البكتيرية وهي بالطبع عبارة عن بروتينات ثم يتم توزيعها على سطح المكروفاجات (B lymphocytes) ثم تتصل بجزيئات من نوع خاص تعرف بالمعقدات الرئيسية لتوافق الأنسجة Major histocompatibility complex (MHC).

ثانيا: تقوم الخلايا تى المساعدة (Helper T cells) بتنبيه الخلايا B: ويتم ذلك بأنه عندما ترى كرات الدم البيضاء من النوع T lymphocyte نفس المادة الببتيدية على كل من المكروفاج والخلايا B، فإن الخلايا T تنبه الخلايا B لتقوم بإنتاج الأجسام المضادة.

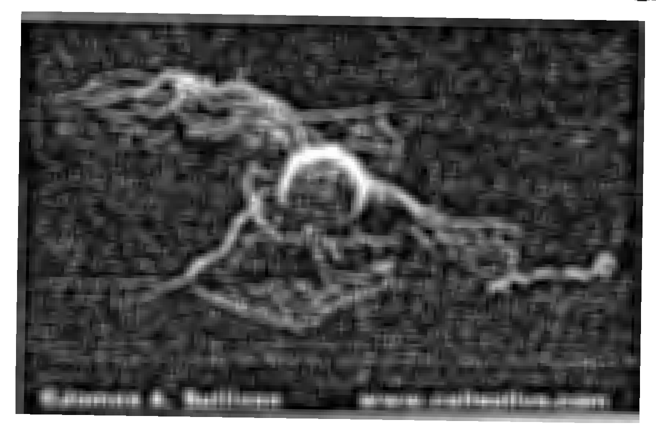
ثالثا: يتم إنتاج الأجسام المضادة من خلال خضوع الخلايا B لعدة إنقسامات خلوية متكررة ومتوسعة ثم تتشكل لتكوين مستعمرات من خلايا البلازما المنتجة

للأجسام المضادة. ثم ترتبط الأجسام المضادة بخلايا البكتيريا مما يسهل من إبتلاعها والتهامها بواسطة كرات الدم البيضاء. ويطلق على الجسم المضاد الذي إرتبط بمكونات البلازما بالمكمل Complement والذي يؤدى إلى قتل البكتيريا مباشرة. وعلى العموم فإنه يمكن القول أن نظام جهاز المناعة في الجسم يتكون من خلايا الجذع وأنه يشمل نظامين أساسيين هما:

١- Bursa system (B cells): وهذا النظام هو المسئول عن إنتاج الأسلحة البيوجية المعروفة بالأجسام المضادة immunoglobulins التي تتواجد في تيار الدم لمواجهة العدو المتمثل في العدوى البكتيرية والفيروسية والسموم وبعض الأنتيجينات الخاصة.

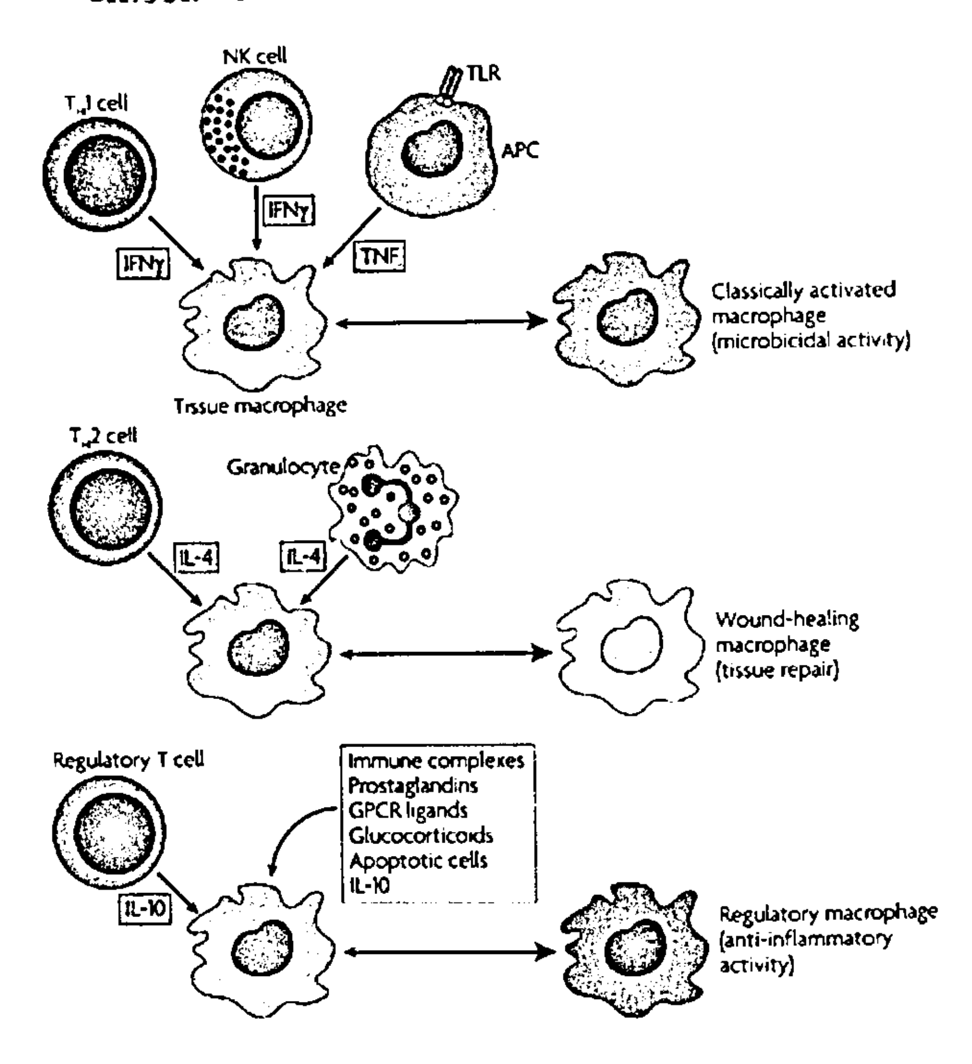
٢- The thymus system (T – cells): وهذا النظام هو المسئول عن المناعة الخلوية وهو يلعب دور رئيسي في عملية نقل الأعضاء كما يعمل على وجود عامل المناعة الطبيعية ضد الأمراض التي تسببها البكتيريا والفطريات والبروتوزوا وكذلك الخلايا السرطانية.

فعملية رفض العضو المنقول تعتمد على قيام جهاز المناعة في الجسم بتمييزه على أنه عنصر غير ذاتى أي غريب عن الجسم Nonself، ويقوم حينئذ الفرد المستقبل برفض العضو المنقول لأنه غير متشابه في تركيبه الوراثى مع التركيب الوراثى للفرد المستقبل، ويتم رفض العضو المنقول بواسطة الجسم المستقبل له إذا كانت المادة المنقولة منافسة لجهاز المناعة في المستقبل، ويعرف هذا النظام بالطعم مقابل رد فعل العائل المضيف Graft versus host reaction (الهجوم مقابل رد فعل المستقبل). كما تحدث بعض الأمراض المرتبطة بجهاز المناعة تسمى بأمراض المناعة الذاتية وتتمثل في قيام جهاز المناعة وبشكل غير متعمد بمهاجمة جسم الفرد لنفسه.



شكل رقم ٦٢. يوضح قيام Macrophages بإبتلاع العديد من الجزيئات الأنتيجينية، البكتيريا، الفيروس... إلخ.

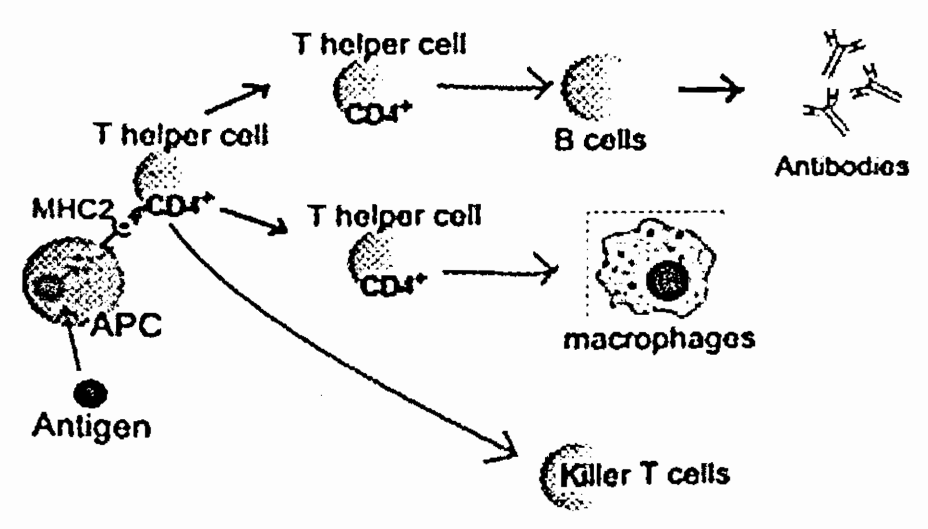
عند وجود الأنتيجين من جزيئات Class II MHC molecules، تتعرف عليه الخلايا المساعدة تي T cells، وبمساعدة تعبيرها من CD4 co-receptor. التنشيط الحادث للخلايا المساعدة الساكنة تي T cells يتسبب في تحرر cytokines والإشارات التحفيزية الأخري (الخطوط الخضراء، مما ينبه من نشاط المكرفاجات macrophages، الخلايا القاتلة تى killer T cells، الخلايا بي B cells، وتنتج الخلايا بي B cells الأجسام المضادة. تحفيز الخلايا بي والمكرفاجات ينجح في انتشار الخلايا المساعدة تي .T helper cells (شكل ٦٤).



Nature Reviews | Immunology

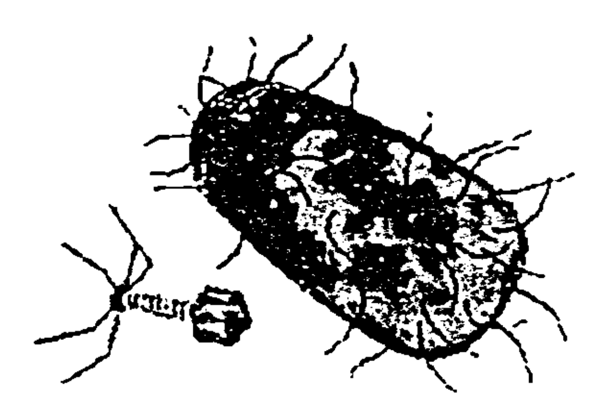
شكل رقم ٦٣. تنشيط الماكروفاجات يحدث كإستجابة للإنترفيرون – ٧، والذي يتم إنتاجه أثناء إستجابة جهاز المناعة التأقلمي adaptive immune response بواسطة الخلايا المساعدة تي T helper أو أثناء حث جهاز المناعة على الإستجابة بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية natural killer (NK) cells أو العامل القاتل للأورام tumour-necrosis factor (TNF) والذي يتم إنتاجه بواسطة الخلايا منتجة الأنتيجين antigen-presenting cells (APCs). مكروفاجات الشفاء من الجروح تنشأ كإستجابة لـ interleukin-4 (IL-4)، والذي يتم إنتاجه أثناء إستجابة جهاز المناعة التأقلمي بواسطة خلايا T_H2 cells أو أثناء إستجابة جهاز

المناعي الفطرى أو الطبيعي innate immune response بواسطة granulocytes. يتم توليد الماكروفاجات التنظيمية كإستجابة لمحفزات عديدة تتضمن: immune complexes, prostaglandins, G-protein coupled receptor (GPCR) ligands, glucocorticoids, apoptotic cells or IL-10. كل من العشائر الثلاثة لها فسيولوجي معين. التنشيط الكلاسيكي للمكرفاجات له نشاط مضاد للميكروبات microbicidal activity عندما تقوم المكروفاجات المنظمة بإنتاج معدلات مرتفعة من IL-10 لتثبيط إستجابة جهاز المناعة. مكروفاجات الشفاء من الجروح تشابه المكروفاجات النشطة، ولها دور في إصلاح النسيج.



شكل رقم ٦٤. وظيفة الخلايا المساعدة T helper cells.

الأنتيجينات الخارجية يجب أن تكون غريبة عن جسم العائل وهي التي تنبه جهاز المناعة في الجسم ليقوم بتكوين أجسام مضادة لها. فبروتينات السيرم في البط لا تعتبر أنتيجينات جيدة بالنسبة للدواجن، بينما أنتيجينات البكتيريا هي التي تحث جهاز المناعة في الدواجن على تكوين أجسام مضادة لها. ولذلك فالكائنات الحيوانية بصفة عامة لا تنتج أجسام مضادة ضد البروتينات الموجودة في أجسامها. الشكل التالى (شكل رقم ٦٥) يوضح عدوى الفيروس للخلايا البكتيرية وهذا بالطبع لا يصاحبه قيام الخلايا البكتيرية بإنتاج أجسام مضادة للفيروسات لأن جهاز المناعة موجود فقط في الكائنات الحيوانية الفقارية.

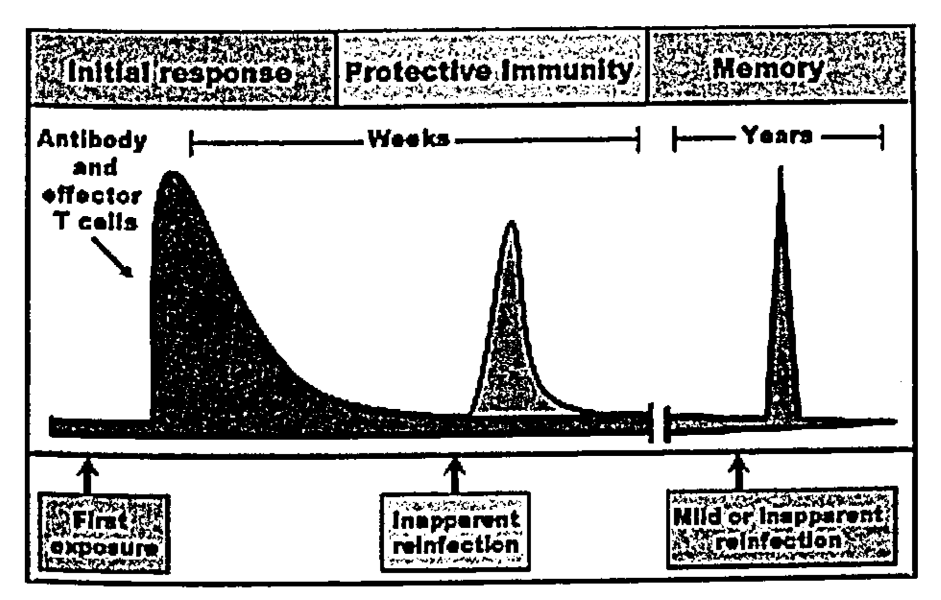


شكل رقم ٦٥. عدوى الفيروس للخلايا البكتيرية.

فعندما تلتقى الكائنات الفقارية لأول مرة بالعدو (الأنتيجين)، فإن هذا سوف يعزز من الإستجابه الأولية لجهاز المناعة مباشرة بواسطة جهاز المناعة من النوع Humoral immune. وعندما يلتقى الحيوان في المرة الثانية (تكرار العدوى بنفس المسبب المرضى مثلا) بنفس العدو (الأنتيجين) بعد عدة أيام قلائل فإن إستجابة جهاز المناعة في الحالة الثانية سوف تكون أسرع وبمقدار أكبر من الحالة الأولى وهذه تعبر عن الذاكرة الأمنية المناعية والتي هي أساس تحصين الإنسان والكائنات الحيوانية والدواجن ضد بعض وسائل الإجرام البيولوجي والمسببات المرضية المختلفة.

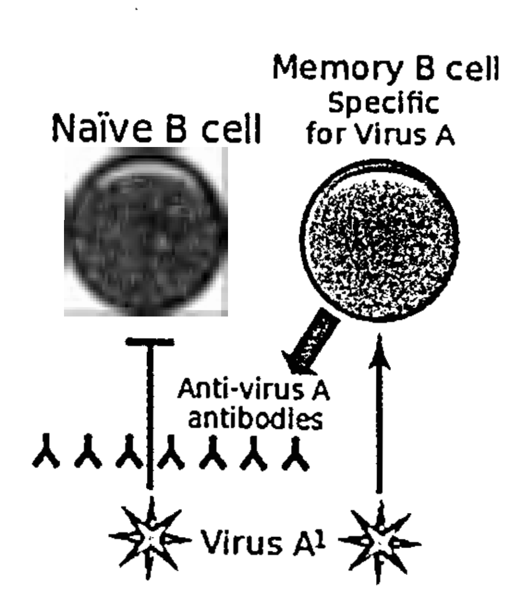
نسل الخلايا الليمفاوية لا يشمل فقط الخلايا النشطة Effector cells (المنتجة للأجسام المضادة) ولكن يشمل أيضا مستعمرات خلوية من خلايا الذاكرة الأمنية المناعية Memory cells والتي تكون مسئولة عن إنتاج كل من effector cells + memory cells والتي يحدث لها لاحقا تنبيه بواسطة العدو (الأنتيجين) الأصلي. فالخلايا النشطة Effector cells تعيش فقط لمدة عدة أيام قلائل وحينئذ يزيد ويقل معدل إنتاج الأجسام المضادة خلال ٢٠ يوما، بينما خلايا الذاكرة الأمنية memory cells تعيش طوال فترة حياة الكائن ويمكن إعادة تنشيطها بواسطة إعادة تنبيهها مرة ثانية بنفس العدو (الأنتيجين) (شكل ٦٦، ٦٧). ولذلك فإن نفس العدو (الأنتيجين) عندما يصادف ويواجهه الجسم مرة ثانية فإن خلايا الذاكرة الأمنية المناعية memory cells تعمل بسرعة على إنتاج effector cells والتي بدورها تقوم بسرعة بإنتاج كميات

كبيرة من الأجسام المضادة لمواجهة هذا العدو وبذلك فإن الإستجابة الثانوية لجهاز المناعة تعد إستجابة قوية booster response وسريعة. أما بالنسبة للجسم المضاد المتكون ضد العدو فهو عبارة عن بروتين يوجد في السيرم ويأخذ عادة شكل حرف واي Y shaped ويتم إنتاجه كإستجابة لوجود عدو (أنتيجين) خاص به، وتتكون الأجسام المضادة من سلسلتين متطابقتين من السلاسل الببتيدية الكبيرة الوزن الجزيىء لكل منها ٥٠٠٠٠ + سلسلتين من السلاسل الببتيدية الصغيرة الوزن الجزيىء والوزن الجزيىء لكل منها ٢٥٠٠٠ وترتبط هذه السلاسل معا بواسطة رابطة داخلية ثنائية الكبريت. ويتم إتحاد الأجسام المضادة بدرجة متخصصة مع مناطق صغيرة من الأنتيجين تسمى بالمحددات الأنتيجينية antigenic determinant or epitope وذلك لتكوين معقد من العدو (الأنتيجين) والسلاح المضاد له وهو عبارة عن الجسم المضاد لهذا العدو، وعملية التفاعل هذه هي التي تتم بين العدو (الأنتيجين) والجسم المضاد له وبدرجة متخصصة بمعنى أن كل أنتيجين يتكون له الجسم المضاد الخاص به الذي يتعامل معه فقط



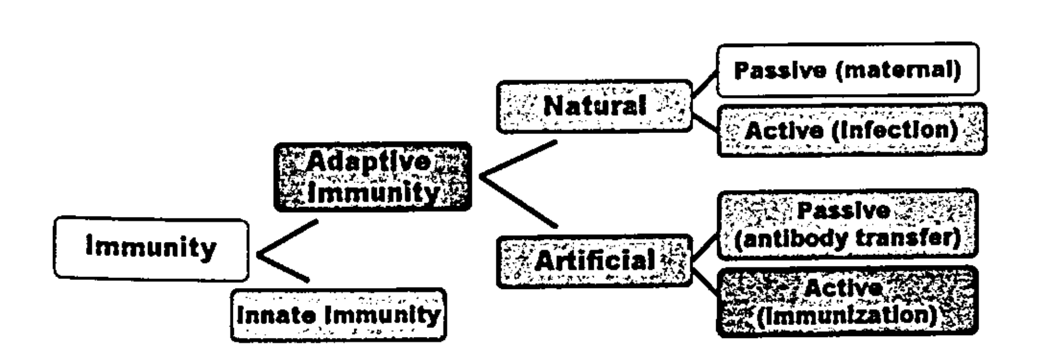
شكل رقم ٦٦. الفترة الزمنية لإستجابة جهاز المناعة، والذي يبدأ بلقاء المسبب المرضي أو الفاكسين الأولي initial vaccination مما يقود إلى تكوين وتخزين formation and maintenance الذاكرة المناعية النشطة active immunological memory.

تقسم مناعة التأقلم Adaptive immunity إلى قسمين رئيسيين إعتمادا على كم المناعة المقدمة. تحدث المناعة المكتسبة الطبيعية Naturally acquired immunity خلال الإتصال مع المسبب المرضي، عندما لا يكون الإتصال متعمدا، بينما تتكون المناعة المكتسبة الصناعية فقط خلال الأعمال المتعمدة مثل التطعيم vaccination. كل من المناعة المكتسبة الطبيعية والصناعية يمكن أن تقسم إعتمادا على أن المناعة قد تم إستحداثها في العائل أو تم تحويلها بشكل سلبي من عائل منيع. تكتسب المناعة السلبية Passive immunity خلال نقل الأجسام المضادة أو تنشيط خلايا T-cells من العائل المنيع، وتعيش لفترة قصيرة — وعادة تدوم لشهور معدودة فقط، بينما يتم حث المناعة النشطة active immunity في العائل نفسه بواسطة الأنتيجين وتستمر طويلا، وأحيانا تستمر طوال فترة حياة الكائن.



شكل رقم ٦٧. خلايا نظام المناعة التي تجعل الأجسام المضادة تغزو المسببات المرضية مثل الفيروسات. إنها تكون خلايا الذاكرة المناعية التي تتذكر نفس المسبب المرضي لإنتاج الأجسام المضادة على وجه السرعة عند العدوى في المستقبل.

يوضح الشكل التالي (شكل رقم ٦٨) هذه الأقسام من المناعة. القسم الأخر من مناعة التأقلم adaptive immunity تصنف بواسطة الخلايا الداخلة فيها، المناعة الهزلية humoral immunity هي سمة من المناعة التي يتخللها إفراز أجسام مضادة، بينما الحماية المعطاة بواسطة المناعة التي يتوسطها النظام الخلوى cell mediated immunity يدخل فيها فقط كرات الدم البيضاء T-lymphocytes بمفردها. تنشط المناعة الهزلية Humoral immunity عندما يخلق الكائن الحى الأجسام المضادة الخاصة به، المناعة السالبة passive تحدث عندما يتم نقل الأجسام المضادة بين الأفراد. وبالتشابه مع ذلك، تنشط المناعة التي تتوسطها الخلايا عندما يحدث تحفيز لخلايا T-cells للعائل، وتحدث المناعة السالبة passive عندما تأتي للعائل خلايا T cells من كائن أخر.



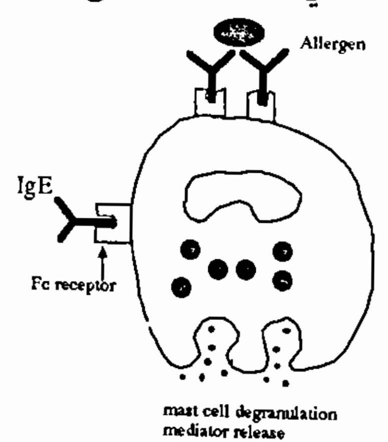
شكل رقم ٦٨. أقسام المناعة.

فعلى سبيل المثال إذا تم حقن الفأر بألبيومين الماعز، فإن الفأر سوف يقوم بإنتاج أجسام مضادة لألبيومين الماعز، هذه الأجسام المضادة سوف تتعامل وتتفاعل مع ألبيومين الماعز فقط أو مع الألبيومين المرتبط والقريب منه بشدة، ويشار إلى هذه العملية على أنها polyclonal response، أي تعامل السلاح المضاد (الجسم المضاد) مع العدو (الأنتيجين) الخاص به والأعداء (الأنتيجينات) القريبة والمرتبطة به بشدة أيضا، وهذا يشبه في مجال الحروب العسكرية إمكانية تعامل المدفعية المضادة للطائرات مع الدبابات. وترجع polyclonal response جزئيا إلى وجود مستعمرات مختلفة من

خلايا B cells في النظام الدفاعي للجسم والتي تقوم بإنتاج خمسة أقسام مختلفة من الأجسام المضادة لتتوافق مع المحددات الأنتيجينية المختلفة تلك الأجسام المضادة التي تتصف بتصاحبات متضادة diverse affinities، كما ترجع جزئيا إلى الطبيعة المعقدة للأنتيجين. ولذلك فإنه عندما يتم مهاجمة العائل من الكائنات الفقارية بالمسبب المرضى فإن جهاز المناعة في الجسم يواجه المسبب المرضي بجيش كامل من الأجسام المضادة المختلفة ذات الفعالية في تحييد وتحجيم المسبب المرضى من الإنتشار وإحداث المرض.

كيفية عمل جهاز المناعة في الجسم :

يعتمد الأساس في المقدرة المناعية الدفاعية داخل كل فرد على تمييز جهاز المناعة لكل ما هو ذاتى (Self) وما هو غير ذاتى (Non – self) أي غريب عن الجسم داخل الجسم وهذه تعد مسئولية حيوية لبقاء الكائن، فعندما تظهر البكتريا أو الفيرس أو الخلايا السرطانية فإن الجسم يتعرف على هذه الأعداء على أنها غير ذاتية (Non – self) أي غريبة عن الجسم ويبدأ جهاز المناعة بالجسم في مهاجمة هذه الأعداء والحد من نشاطها وتحطيمها وإيقاف عملها وفعاليتها قبل أن تقوم تلك الغزاة بمهاجمة وتحطيم الجسم، كما يتضح ذلك من الشكل التالى (شكل رقم ٦٩) الذي يوضح شكل الأجسام الدفاعية المضادة على شكل حرف Y والتي تواجه وتتعامل مع العدو وهو عبارة عن الأنتيجين:



شكل رقم ٦٩. يوضح شكل الأجسام المضادة على شكل حرف Y التي تتعامل مع الأنتيجين.

وحيث أن الجسم المضاد عبارة عن بروتين يوجد في السيرم ويأخذ عادة شكل حرف واي Y shaped ويتم إنتاجه كإستجابة لوجود عدو (أنتيجين) خاص به، وتتكون الأجسام المضادة من سلسلتين متطابقتين من السلاسل الببتيدية الكبيرة الوزن الجزيىء لكل منها ٥٠٠٠٠ + سلسلتين من السلاسل الببتيدية الصغيرة الوزن الجزيىء ، والوزن الجزيىء لكل منها ٢٥٠٠٠ وترتبط هذه السلاسل معا بواسطة رابطة داخلية ثنائية الكبريت. ولقد أصبح من المقبول بإنصاف على مدى واسع في الوقت الحالى أنه يوجد بالجسم نظامين أساسيين من نظم المناعة هما النظام بي Bursa system والنظام تي Thymus system، وكلا النظامين ينشأ ويتشكل من نفس خلايا الجذع. فنظام Bursa system هو المسئول عن الأمن أو المناعة من النوع Humoral immunity وهي المناعة التي تحمل أجسامها المضادة بواسطة الدورة الدموية، وهي عبارة عن جزيئات صغيرة من الجلوبيولين globulin والتي تنشأ كإستجابة للتنبيه الخارجى بواسطة العدو (الأنتيجين). وبذلك فإن العدو (الأنتيجين) هو عبارة عن مركب بروتينى أو مادة قريبة منه يعمل على تنبيه تكوين الجسم المضاد Antibody، ويتعرف الجسم المضاد على العدو (الأنتيجين) ويرتبط به بدرجة تخصصية ويحد من نشاطه. وبذلك يمكن القول بأن طبيعة الميكانيكية الوراثية التي تجعل الجسم يقوم بإنتاج الأجسام المضادة وبمدى واسع من التخصص كإستجابة للتعرض لعدد كبير من الأنتيجينات والتي من خلالها يتعرف كل جسم مضاد على الأنتيجين الخاص به تعد مشكلة سحرية في النظام المناعى بالجسم. وتوجد في هذا الإطار نظريتين هما :

١- نظرية الدمج الإنتخابي Clonal selection theory

وهذه النظرية تعنى قيام مكتبة من الخلايا المنتجة لأنماط أسلحة الأجسام المضادة بإنتخاب العدو (الأنتيجين) لإنتاج الجسم المضاد الذي يتوافق معه، هذه الخلايا التي يتم إنتخابها للتعامل مع العدو (الأنتيجين) تتضاعف بسرعة والخطوط الناتجة عنها تقوم بإنتاج الجسم المضاد للعدو (الأنتيجين) الذي إنتخبت من أجله تلك الخلايا للتعامل معه.

٢- نظرية الطبعة المباشرة Direct template theory

وهي تعنى أن العدو (الأنتيجين) يصبح جزء من السلاح المصنع من أجله وهو الجسم المضاد immunoglobulin.

٣- نظرية الطبعة الغير مباشرة Indirect template theory

وهذه النظرية تعنى أن العدو (الأنتيجين) يحور من الوحدة المصنوعة من أجله وهي الجسم المضاد ليلائم نفسه معها.

كما توجد خمسة أنواع من الأسلحة المضادة يكونها جهاز المناعة في الجسم وهي :

١- IgG: يعد هذا النوع جزء رئيسي من الأجسام المضادة immunoglobulins يلعب دورا هاما ضد أنواع من البكتيريا والفيروسات والسموم، كما يلعب دور رئيسي في قتل الغزاة من بكتيريا الإستربتوكوكس، كما يعتبر أفضل جسم مضاد مناسب لمحايدة أو معادلة السموم المستخدمة في الإجرام البيولوجي مثل erythrogenic toxin.

٢- IgM: هذا النوع من الأجسام المضادة هو الذي يتلائم مع أنتيجينات خاصة مثل الخلايا البكتيرية وربما يندمج مع الغشاء الخلوى للأنتيجين، كما يؤثر على تحلل المناعة في الخلية كما في حالة رفض زراعة الجلد.

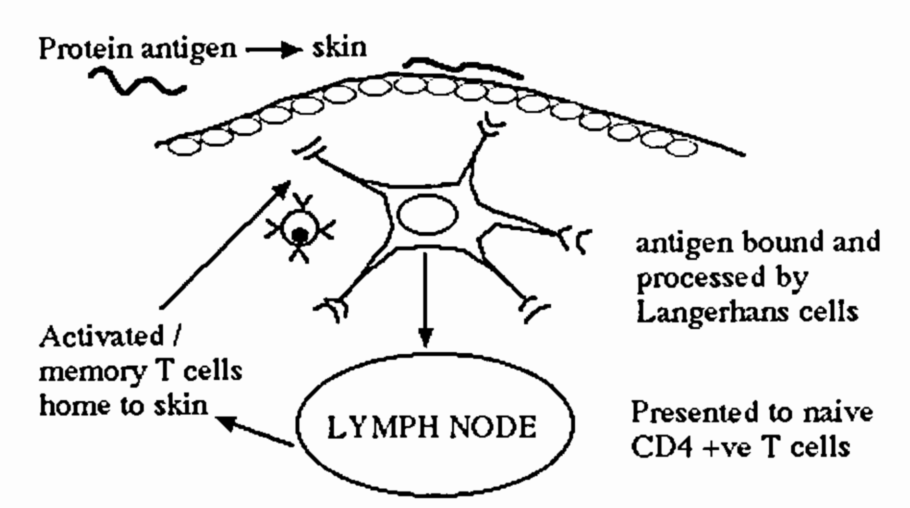
٣- IgA: يحتمل أن هذا النوع قادر على الإفرازات الموضعية في اللعاب، الإفرازات التنفسية (التي تقي الأغشية المخاطية)، العصير الخلوي، القولون.

٤- IgE: هذا النوع يدخل في الحساسية كما في حالة زكام الحشائش.

٥- IgD: لم يتم تحديد دور هذا النوع من الأجسام المضادة حتى الآن.

فلعلنا نتعجب عن المقدرة الإلهية في كيفية مقاومة الجسم للأمراض من خلال عمل الجهاز الأمنى الداخلي المسمي بجهاز المناعة في الجسم، فعندما يتعرض الجسم لأول وهلة لبكتيريا الإستربتوكوكس Streptococcus على سبيل المثال فإن هذا يجعل الفرد أن يصبح مريض من الناحية الإكلينيكية إلى أن تتكون الأجسام المضادة لقتل المسبب المرضى.

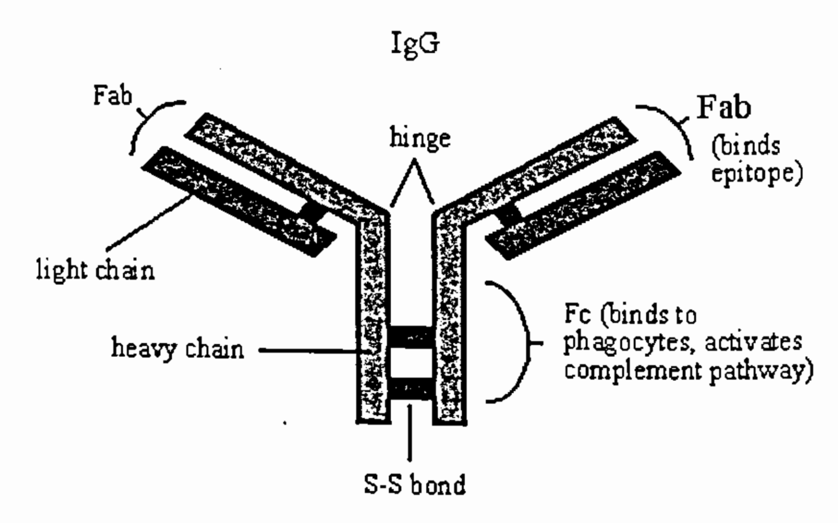
النوع الثانى من نظام المناعة في الجسم هو Thymus system وهو الذي تدخل فيه الخلايا المناعية في العمل ألا وهي كرات الدم البيضاء، فالخلايا الصغيرة من كرات الدم البيضاء الناتجة من الثايمس Thymus والمعروفة بالـ T cells يمكن أن تعيش في الدورة الدموية لمدة عشر سنوات يعتقد أنها تصبح خلايا الذاكرة الأمنية المناعية في الجسم memory cells، وقد تأكد نظام المناعة الخلوى حديثا لأهميته في عملية نقل الأعضاء، فهو ربما يكون عامل رئيسي في الدفاع الطبيعي عن الجسم ضد الخلايا السرطانية والعدوى الفيروسية والبكتيرية والفطرية والأمراض التي تسببها البروتوزوا. فعملية تتابع الأحداث داخل الجسم عندما يواجه أي خلايا غريبة مثل عملية نقل الكلي تشبه تماما سلوك جهاز المناعة عند عدوى الجسم بالبكتيريا. فالعدو (الأنتيجين) الموجود في خلايا الكلية المنقولة يتعرف عليه الجسم على أساس أنه غير ذاتي Nonself بواسطة خلايا صغيرة من كرات الدم البيضاء ويحتمل أن يتم ذلك بعد أن تتعامل المكروفاجات macrophages مع العدو (الأنتيجين). فخلايا كرات الدم البيضاء يتم تخليقها ثم تنتقل إلى الأنسجة الليمفاوية، ثم تنقسم عديد من الإنقسامات إلى العديد من كرات الدم البيضاء الجديدة، تخلق كل منها بصفة أساسية للكلية المنقولة ثم تقوم كل خلية منها بإنتاج أجسام مضادة لخلايا الكلية الغريبة عن الجسم والتي تم نقلها. وبخلاف humoral antibodies والتي تسير مع الدورة الدموية بشكل حر مع تيار الدم، فإن الأجسام المضادة في نظام المناعة الخلوى تستمر ثابته في كرات الدم البيضاء. وبعد أن يتم تكوين كرات الدم البيضاء فإنها تعود إلى الكلية المنقولة وتتعرف عليها على أنها غريبة عن الجسم nonself مما يعمل على قيام الجسم برفض هذا العضو المنقول إليه. وربما تتحول إستجابة جهاز المناعة في جسم المريض إلى التأثير المضاد على الجسم فيحدث به أضرار كما في حالة مرض الحمى الروماتيزمية. ومن الثابت أنه ربما لا يستجيب جهاز المناعة في الجسم للأنتيجين الغريب بتكوين أنظمة الدفاع المناعية، وربما يحل محل ذلك الموافقة على تحمل الأنتيجين على أساس أنه ذاتى self، ولقد لوحظ أن هذا يحدث في حالة الأفراد الذين يوجد بهم نقص أو خلل أو عدم نضج في جهاز المناعة. فالتوائم الغير متطابقة مثلا (التوائم ثنائية الزيجوت) والتي ربما تتبادل المواد الأولية لكرات الدم في الرحم يمكن أن تكون متوافقة من الناحية الهستولوجية، ويظهر مفهوم هذا التحمل والتوافق الهستولوجى بصفة خاصة في عملية نقل الأعضاء (شكل ٧٠).



شكل رقم ٧٠. تفاعل الذاكرة المناعية بجهاز المناعة مع الأنتيجين.

الأسلحة البيولوجية المضادة Antibodies:

تعرف الأسلحة أو الأجسام المضادة بالـ Immunoglobulins (IgG) وهي عبارة عن مجموعة من الجليكوبروتين Glycoproteins توجد في سيرم الدم وفي سوائل الأنسجة في الثديبات، وتأخذ شكل حرف Y كما هو موضح بالشكل التالي (شكل رقم ٧١) :



شكل رقم ٧١. يوضح شكل الأجسام المضادة المعروفة بالـ Immunoglobulins، IgG وهي عبارة عن مجموعة من الجليكوبروتين Glycoproteins توجد في سيرم الدم وفي سوائل الأنسجة في الثديبات، وتأخذ شكل حرف Y كما هو موضح بالشكل.

يمكن عزلها على أساس الشحنة باستخدام جهاز الفصل الكهربى للبروتينات، HPLC Polyclonal antibodies. ولإزالة العدو الغريب فإن التمييز والإرتباط بين مواقع الجسم المضاد وسطح الأنتيجين تعتبر في منتهى الأهمية، حيث تعرف المواقع الإرتباطية في الأنتيجين بمواقع المحددات الأنتيجينية Antigen determinant site or epitope.

خلايا كرات الدم البيضاء تعرف بالـ leukocytes وهي كلمة إغريقية، حيث يعنى المقطع leuko اللون الأبيض، وهي خلايا تدخل في عمل نظام المناعة للدفاع عن الجسم ضد كل من الأمراض المعدية والمواد الغريبة عن الجسم. يوجد خمسة أنواع مختلفة ومتنوعة من كرات الدم البيضاء، ولكن كلها تنتج وتشتق من خلايا نخاع العظم bone marrow المعروفة بالخلايا الجزعية hematopoietic stem cell. إنها تعيش لمدة ٣ — ٤ أيام في المتوسط في جسم الإنسان. عدد كرات الدم البيضاء في الدم يكون دليل على الحالة الصحية أو المرضية. فعدد كرات الدم البيضاء في الدم في المتوسط هو تقريبا ٧٠٠٠ خلية في الميكروليتر من الدم، وهي تعادل ١٪ من حجم الدم الكلي في الفرد البالغ الذي يتمتع بصحة عادية. زيادة عدد كرات الدم البيضاء فوق الحدود المسموح بها يسمى leukocytosis، إنخفاضها عن الحدود المسموح بها يسمى leukopenia. الخصائص الطبيعية لكرات الدم البيضاء مثل الحجم، التوصيل، أنها حبيبية، ربما تتغير تبعا لنشاطها، وجود خلايا غير ناضجة immature cells، أو وجود خلايا خبيثة منها leukocytesmalignant في حالة الإصابة بمرض اللوكيميا.

كيف تقوم كرات الدم البيضاء بإنتاج الأسلحة البيولوجية المضادة ؟؟

على سبيل المثال عندما يقوم الفيروس (الفاج) بعدوى الخلية فإننا نجد كل من المكروفاجات macrophages وكرات الدم البيضاء تتواجد بالقرب من مكان الهجوم أو العدوى، ومن ثم تعتبر عملية التفاعل التي تحدث بين هذه الخلايا في منتهى الأهمية لإزالة العدو أو المسبب المرضى، حيث يتم التفاعل خلية لخلية مما يؤدى لإنتاج الأجسام المضادة.

أنتيجينات كرات الدم الحمراء وجهاز المناعة :

تنتج أمراض الأنيميا التي تصيب الأطفال حديثى الولادة عن حساسية جهاز المناعة في الأم للأنتيجينات الغريبة التي ربما تكون موجودة في كرات الدم الحمراء للجنين. فلقد تبين ملاحظة تصاحب العديد من أنظمة أنتيجينات كرات الدم الحمراء مع أمراض الأنيميا التي تصيب المواليد عندما يكون هناك عدم توافق بين الأم والجنين بالنسبة لهذه الأنتيجينات .

مجموعة الدم ABO :

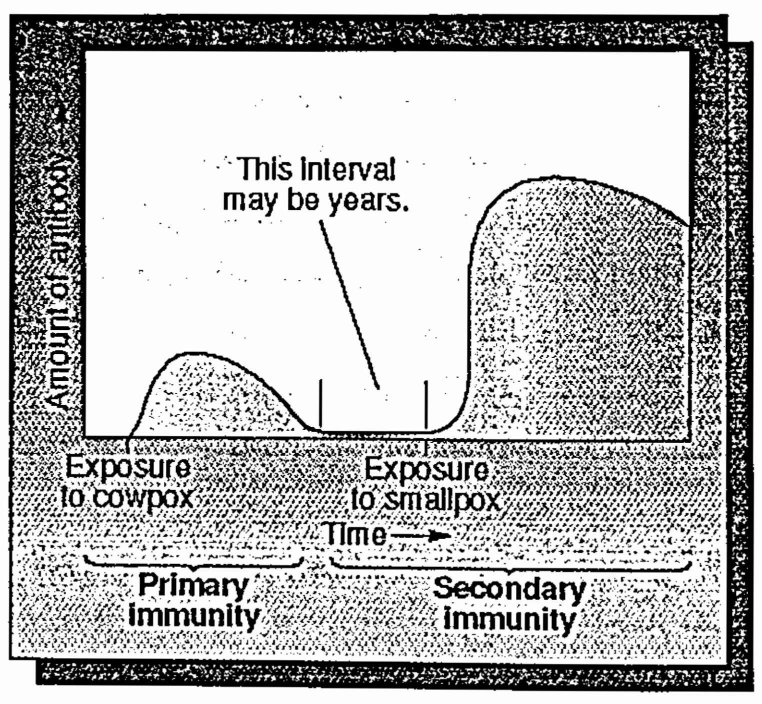
لاحظ لاندشتينر أن كرات الدم الحمراء من بعض الأفراد عندما تخلط بسيرم دم بعض الأفراد الآخرين فإن كرات الدم تكون مجموعات ملتصقة مع بعضها وهذا هو ما يعرف بتجلط الدم. ولقد لوحظ أن هذا يحدث في حالة ما إذا كان سيرم الدم يحتوى على أسلحة مضادة للأنتيجين الموجود على سطح كرات الدم الحمراء الأخرى المختلطة معها. وبهذه الطريقة تم تقسيم الأشكال المظهرية لكرات الدم في المجتمع البشرى إلى أربع مجموعات هي A , B , AB , O. وفي عام ١٩٣٠ تم إكتشاف نمط وراثى أخر يعمل على تحوير تعبير نظام مجموعة الدم ABO. وفي حوالى ٧٨٪ من العشائر البشرية وجد أن المادة الأنتيجينية لمجموعة الدم ABO توجد في سوائل الجسم المختلفة مثل الدموع واللعاب والعرق والسائل المنوى كما توجد أيضا على سطح كرات الدم الحمراء. بينما في ٢٢٪ توجد أنتيجينات مجموعة الدم ABO محددة فقط على سطح خلايا كرات الدم الحمراء. ووجد أن الذي يحدد هذه الإختلافات هو الجين المسئول عن إفراز الأنتيجين في سوائل الجسم وهو جين سائد ويرمز له بالرمز Se بينما أليله المتنحى هو se، الأفراد المتنحية الأصيلة في تركيبها الوراثى se se لا يوجد في السوائل الإخراجية لأجسامها أنتيجين مجموعة الدم ABO. وبذلك يبدو أن الجين السائد Se جين تنظيمى يسمح لجين أخر H بالعمل في الخلايا الإفرازية، ففى الأفراد الأصيلة في تركيبها الوراثى se se لا يقوم الجين H بالتعبير عن وظيفته لإنتاج ناتج تعبيره الجينى ولذلك لا توجد أنتيجينات مجموعة الدم ABO في السوائل الإفرازية للجسم. ويوجد الموقع الخاص بالجين الإفرازى Secretor locus مرتبط بالموقع المسئول

عن مجموعة الدم ويحدث بينهما إتحادات جديدة بواقع ١٥٪. كما ويختلف بدرجة كبيرة تكرار كل مجموعة من مجاميع الدم المختلفة في العشائر المختلفة، ففى منغوليا نجد تكرار مرتفع في نسبة مجموعة الدم B وتنخفض هذه النسبة كلما إتجهنا ناحية الغرب فتصبح أقل في سيبيريا وفي أوربا، بينما ترتفع نسبة المجموعة A في جنوب إنجلترا بالنسبة لإسكوتلندا، والإتجاه الأخر المهم بالنسبة لمجاميع الدم هو مصاحبتها لبعض الأمراض، فعلى سبيل المثال نجد أن الأفراد من مجموعة الدم O من الفئة غير المفر زه للأنتيجين في سوائل الجسم تتضاعف معدل إصابتهم بمرض قرحة الإثنى عشر بالمقارنة بإخوتهم العاديين من نفس مجموعة الدم من الفئة المفرزة. كما توجد زيادة في نسبة أفراد مجموعة الدم A المصابون بسرطان المعدة.

عامل الريزيس RH blood groups:

تبين من الإختبارات المختلفة أن حوالى ٨٥٪ من سكان مدينة نيويورك موجبين لعامل الريزيس Rh وأن حوالى ١٥ ٪ سالبين لهذا العامل، وقد لوحظ أن هذه الإختلافات كانت مسئولة ومصاحبة لمرض الأنيميا المعروف بالـ Erythroblastosis fetalis لدى الأطفال، وقد سبب هذا المرض تكسير هائل لكرات الدم الحمراء مسببا الأنيميا، اليرقان ويؤدى ذلك في الغالب إلى الموت، الصمم، التأخر العقلي والشلل المخي. ولقد تبين أن سيرم الدم لدى أمهات هؤلاء الأطفال يحتوى على أجسام مضادة لعامل الريزيس Rh الموجود في الطفل. وينتج هذا المرض في حالة وحيدة وهي إذا كانت الأم سالبة Rh وحامل في طفل موجب Rh والذي ورث هذه الصفه عن أبوه، وفي هذه الحالة تمر كرات الدم الحمراء من الجنين إلى الدورة الدموية للأم فيبدأ جهاز المناعة في الأم بتكوين أجسام مضادة لكرات الدم الحمراء الموجبة الـ Rh والتي دخلت في تيار الدم للأم الحامل وهذه الحالة لا تمثل خطورة كبيرة على الجنين في الحمل الأول، بينما في الحمل الثانى نجد أن الطفل الموجب Rh سوف يتأثر بزيادة الأجسام المضادة والتي ستمر خلال المشيمة وتتفاعل مع كرات الدم الحمراء للطفل وتعمل على تكسيرها مسببة إصابة الطفل بالأنيميا. ولذلك فإن معظم حالات أمراض الأنيميا لدى الأطفال تنشأ بسبب عدم التوافق البيولوجي بين الأم والجنين الذي هي حامل فيه بالنسبة لأنتيجين Rh المعروف بالأنتيجين D.

فعادة لا يصل تركيز الأجسام المضادة في الدورة الدموية للأم إلى الحد الذي يسبب مشكلة في الحمل الأول، وذلك فيما عدا أن الأم في الحمل الثانى تكون حساسة لهذا الأنتيجين الموجب بسبب عدم التوافق بين أنتيجينات الدورة الدموية للأم والطفل على السواء ، فيزداد بذلك وبمعدل سريع تركيز الأجسام المضادة في الدورة الدموية للأم مع الحمل التالي ، بسبب الذاكرة الأمنية المناعية والتي يوضحها الشكل التالي (شكل رقم ٧٢) .



شكل رقم ٧٢. يوضح كيف تتعامل الذاكرة المناعية في حالة التعرض لبعض وسائل الإجرام البيولوجي مثل Cowpox في المرة الأولي والتي فيها كانت نسبة وسائل الدفاع المضادة المتكونة منخفضة نسبيا ، وبعد مرور عدة سنوات وحدوث تعرض لأحد وسائل الجرائم البيولوجية وهو فيرس Smallpox لوحظت زيادة كبيرة جدا في معدل تكوين الأسلحة المضادة لهذا الفيرس بسبب الذاكرة الأمنية المناعية التي أدت إلى التعرف السريع على العدو وعملت على تكوين كمية كبيرة من الأجسام المضادة له في الحالة الثانية للعدوى.

في حالة التعرض لبعض وسائل الجراثيم البيولوجية مثل Cowpox في المرة الأولي كانت نسبة الأسلحة البيولوجية الدفاعية المضادة المتكونة منخفضة نسبيا لأن هذه تمثل حالة الأمن الأولية، وبعد مرور عدة سنوات وحدوث تعرض لأحد وسائل الجراثيم البيولوجية وهو فيرس Smallpox لوحظت زيادة كبيرة جدا في معدل تكوين الأسلحة البيولوجية المتكونة والمضادة لهذا الفيرس بسبب الذاكرة الأمنية المناعية التي أدت إلى التعرف السريع على العدو وعملت على تكوين كمية كبيرة من الأجسام المضادة له.

وبناءا على الشكل السابق فإن الأم إذا حملت مرة ثانية بطفل موجب Rh فإنه يوجد صعود حاد في تركيز الأجسام المضادة في دم الأم في الحمل الثانى مقارنة بالحمل الأول، وتمر تلك الأجسام المضادة لكرات الدم الحمراء في الطفل خلال مشيمة الأم إلى الطفل فتغطى كرات الدم الحمراء في الطفل مسببة تكسيرها والإصابة بالأنيميا واليرقان والعديد من الأمراض التي تتكشف بعد ذلك. ويمكن أن يعالج هذا المرض بتبديل دم الطفل كلية بدم أخر جديد وذلك للتخلص من الأجسام المضادة الضارة التي وصلت لدم الطفل من الأم الغير متوافقة معه بالنسبة لأنتيجين Rh. ويمكن علاج مثل هذه الحالة الخاصة بعدم التوافق بإعطاء الأم مادة Rho Gam وهي عبارة عن تحضيرات مضادة للأجسام المضادة للطفل الموجب Rh (Anti – D antibody preparation). كما توجد حالة أخرى من عدم التوافق الأمنى البيولوجي في مجاميع الدم ألا وهي إذا حملت أم من مجموعة الدم O بطفل من مجموعة الدم A، فإن أنتيجين مجموعة الدم A الخاص بالطفل سوف يمر إلى الدورة الدموية للأم وتبدأ الأم في تكوين أجسام مضادة للأنتيجين A تعرف بالـ Anti – A antibody والتي تقوم بتحطيم كرات الدم الحمراء للطفل. وبذلك فإن حالات عدم التوافق الآمن بالنسبة لمجموعة الدم ABO تتمثل فيما إذا كانت الأم من مجموعة O والطفل من مجموعة الدم A. كذلك توجد مجموعة الدم MN في المجتمعات البشرية وأنتيجينات هذه المجموعة لا تنبه تكوين جهاز المناعة بتكوين الأجسام المضادة في الإنسان وبذلك فهى لا تمثل مشكلة في عمليات نقل الدم ولا يترتب عليها كذلك عدم توافق بين الأم والجنين (٣).

المركبات الرئيسية في التوافق الأمن للأنسجة وأثرها على زراعة ونقل الأعضاء

The major histocompatibility complex (MHC)

تعتمد الحالة الصحية في الكائنات الحيوانية على مقدرة جهاز المناعة في الكائن في التعرف على المسبب المرضى وصده، هذه المقدرة هي التي تعرف بالمناعة. فالوظيفة المناعية الأولية للجزيئات الخاصة بتوافق الأنسجة هي الإرتباط أو التواجد مع الببتيدات الأنتيجينية على سطح الخلايا وذلك حتى تتمكن المستقبلات الأنتيجينية الخاصة الموجودة على سطح خلايا كرات الدم البيضاء من النوع تي T cells من التعرف عليها والإرتباط بها.

يوجد من الجزيئات الرئيسية الخاصة بتوافق الأنسجة قسمين رئيسيين يقوم كل منهم بأدوار خاصة في تنشيط المستعمرات المختلفة من كرات الدم البيضاء من النوع تى T lymphocytes، حيث يرتبط Cytotoxic TC lymphocytes بالببتيدات الأنتيجينية الموجودة بواسطة MHC class I molecule. بينما ترتبط Helper TH lymphocytes بالببتيدات الأنتيجينية الموجودة بواسطة MHC class II molecules. توجد الجينات المسئولة عن إنتاج الجزيئات الخاصة بتوافق الأنسجة على الكروموسوم رقم ٦ في الإنسان، فمجموعة الجينات الموجودة على هذا الكروموسوم متعددة الأنماط الوراثية وتقوم بالتشفير لإنتاج الجزيئات التي توجد على أسطح الخلايا وكما تقوم بإنتاج الأنتيجين والتي تؤدى إلى الرفض السريع للعضو المنقول بين أفراد النوع الواحد التي تختلف في تركيب هذا الموقع. فهذه المنطقة مسئولة عن إنتاج أنواع عديدة من البروتينات مثل MHC class I & class II، والأنتيجينات الناتجة عنها في الإنسان تسمى بأنتيجينات كرات الدم البيضاء Human leukocyte antigen ، HLA . وتم تقسيم الجزيئات البروتينية المعروفة بالـ MHC class I & class II إلى قسمين على أساس تركيبها الكيماوى وخصائصها البيولوجية، فهذا الموقع الوراثى في كل الفقاريات له تأثير جوهرى على حيوية العضو المنقول ويرجع هذا إلى منطقة MHC. وبذلك فالأفراد المتطابقة في تركيب هذا الموقع يمكن أن يتم بينها نقل الأعضاء بنجاح بالمقارنة بالتوافيق الغير متطابقة في هذا الموقع. وبذلك فإنه يمكن القول بأن هذه

الجزيئات البروتينية المعروفة بالـ MHC تلعب دور هام في تعرف خلايا كرات الدم البيضاء من النوع تى T cells على الأنتيجين. كما يوجد العديد من مواقع الجزيئات الخاصة بتوافق الأنسجة والتي تؤثر على حيوية العضو المنقول ولكنها ذات تأثير فردى ضعيف. ووجد أنه في حوالى ٩٧٪ من الحالات يتم توريث العوامل المرتبطة الخاصة بمنطقة MHC كما هي بدون حدوث إتحادات جديدة بينها ويطلق على الحالة التي ترتبط فيها أليلات منطقة MHC على نفس الكروموسوم بالـ Haplotype. فجزيئات MHC هي عبارة عن سلاسل ببتيدية قصيرة من بروتينات المسبب المرضى والأنتيجين نفسه ليتم عرضها على الجهاز المناعى الأمنى للفقاريات، تلعب هذه الجزيئات دور أساسي في تنظيم إستجابة جهاز المناعة في الجسم. فخلايا كرات الدم البيضاء من النوع تي تتعرف على العدو (الأنتيجين) على أساس أنه معقد مع جزيئات MHC وهذا يلزمه أن يتم هضم العدو (الأنتيجين) قبل أن يكون معقد مع الجزيئات الخاصة بتوافق الأنسجة MHC. ولذلك فإن الدور الرئيسي من الناحية البيولوجية للبروتينات الخاصة بتوافق الأنسجة ينحصر في إرتباط هذه الببتيدات القصيرة وتواجدها على سطح خلايا العدو (الأنتيجين) حتى يسهل التعرف على الأنتيجين بواسطة المستقبلات الأنتيجينية الخاصة به والموجودة على سطح كرات الدم البيضاء من النوع تى.

التوافق الآمن للأنسجة والأسس الوراثية لعملية نقل وزراعة الأعضاء :

من المعروف أن أي فرد في المجتمعات البشرية يختلف من الناحية الوراثية عن أي فرد أخر فيما عدا التوائم المتطابقة، فعملية تعرف جهاز المناعة على العدو (الأنتيجين) على أنه غير ذاتى أي غريب عن الجسم Nonself هي التي تفتح المجال لقيام جهاز المناعة بمهاجمة الأنتيجين (العدو) سواء كان هذا الأنتيجين فيروس، بكتيريا، خلايا سرطانية أو حتى عضو منقول مما يعد ذلك مانعا كبيرا في عملية نقل الأعضاء. فعلى المستوى الكلى للإختلافات الوراثية بين المعطي والمستقبل توجد بعض الإختلافات التي تلعب دور رئيسي في تحديد أن العضو المنقول سيقبل على أنه Self أم سيقوم الجسم برفضه على أساس أنه Nonself. فأنتيجينات مجموعة الدم ABO والأنتيجينات الخاصة بتوافق الأنسجة تلعب دور رئيسي في عملية نقل الأعضاء.

وحاليا معروف أكثر من ٤٠ أنتيجين من تلك الخاصة بتوافق الأنسجة ويبدو أنه يتحكم في إنتاجها عوامل وراثية في موقعين مرتبطين يحدث بينهما عبور نسبته أقل من ١ ٪. وبناءً على ذلك فإنه من المحتمل وجود ألاف التراكيب الوراثية بالنسبة لهذه المواقع مما يفسر لنا كيف أن فرد معطى لعضو معين يكون متوافق من الناحية الهستولوجية مع فرد أخر غير مرتبط به تماما وربما يكون من عائلة أخرى في نفس المجتمع أو في مجتمع أخر، ومع ذلك فإن الإخوة الأشقاء تكون لديهم فرصة أكبر من ناحية التوافق الهستولوجى الآمن لنقل وزراعة الأعضاء.

والسؤال الآن هو ما هي الخطوات الآمنة التي يجب مراعاتها قبل نقل الأعضاء لتقليل المخاطر الناتجة عن عدم التوافق الهستولوجى ورفض العضو المنقول ؟

١- التوافق بالنسبة لمجموعة الدم ABO: يتم في أول خطوة البحث عن التوافق بالنسبة لمجاميع الدم في كل من المعطى والمستقبل للعضو الذي سيتم نقله ويعتبر عدم التوافق في مجاميع الدم هو أقوى عامل مانع لعملية نقل الأعضاء، ولذا يجب من خلال مقارنة مجاميع الدم في كل من المعطى والمستقبل أن تكون مجاميع الدم متناظرة في كلاهما حتى يمكن ذلك من إجراء عملية نقل الأعضاء. فعلى سبيل المثال إذا كان الفرد المعطى من مجموعة الدم A فإن الفرد المستقبل يمكن أن يكون من مجموعة الدم A or AB، حيث أن الفرد من مجموعة الدم O يمكن إعتباره معطى عالمي أو عام لكل الأفراد من مجاميع الدم المختلفة A , B , AB , O.

٢- تناظر كرات الدم البيضاء بين المعطى والمستقبل Lymphocyte cross – match: من المفترض أن كرات الدم البيضاء في المعطى تحمل الأنتيجينات الموجودة في الأنسجة الأخرى مما يجعلها تعكس المحتوى الأنتيجيني للعضو الذي سيتم نقله، ولذا فإنه يجب خلط كرات الدم البيضاء من الفرد الذي سيعطى العضو مع سيرم الدم للمستقبل والكشف عن وجود أجسام مضادة في سيرم دم المستقبل والتي يمكن أن تتكون ضد أنتيجينات المعطى، مثل هذا العمل يعكس أنه إذا تكونت أجسام مضادة فإن ذلك سوف يؤدى إلى الرفض الحاد والسريع للعضو المنقول من قبل جهاز الأمن البيولوجي في الجسم.

٣- التوافق الهستولوجى للأنتيجينات Histocompatibility antigen matching :
يمكن تحديد الأنتيجينات الخاصة التي يمتلكها المعطى بواسطة الإختبارات السيرولوجية بإستعمال كرات الدم البيضاء كمصدر لتلك الأنتيجينات، فكما هو معروف أن إمكانية المستقبل في تقبل العضو المنقول إليه وعدم مهاجمته تعتمد أساسا على التوافق بالنسبة لمجموعة الدم ABO، فالتوافق التام والتناظر التام يحدث بشكل مؤكد بين التوائم المتطابقة، وعملية نقل الأعضاء بين التوائم المتطابقة تكون بالتالى مقبولة جدا من الناحية الإجرائية. ويمكن من ذلك أن نلاحظ أن الذي يرتبط بحيوية العضو المنقول هو التوافق في مجموعة الدم ABO بينما التناظر من الناحية الهستولوجية لا يكون مرتبط بحيوية العضو المنقول في المريض.

علاقة جهاز جهاز المناعة في الجسم بنقل الأعضاء :

تعد المشكلة الرئيسية في عملية نقل الأعضاء هي قيام جهاز المناعة في الجسم بتمييز العضو المنقول والتعرف عليه على أنه غير ذاتى Nonself أي غريب عن الجسم ومن ثم القيام برفضه. فعملية نقل الطعوم بين التوائم المتطابقة وكذلك نقل الطعوم بين الأفراد المتطابقة كلية في مجموعة الدم ABO وتتوفر بهم خاصية توافق الأنسجة سوف لا يتم التعرف عليها على أنها أعضاء غير ذاتية، والجدول التالي (جدول ١١) يوضح المصطلحات الخاصة بعملية نقل وزراعة الأعضاء والأنسجة.

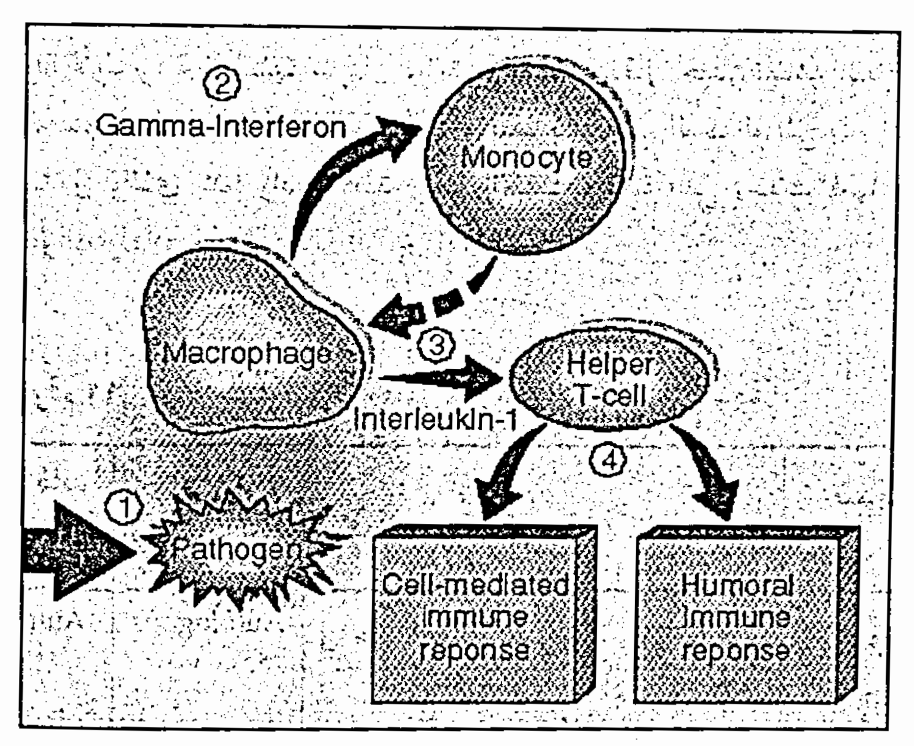
ولقد ظهرت الأسس المعاصرة لعملية نقل الأعضاء من أبحاث العالم Medawar وأخرين من العلماء (Medawar, J (1999). "Reminiscences of Peter Medawar". *Transplant. Proc.* 31 (1–2): 49.) ويتمثل ذلك فيما يلي:

- المناعة التي تواجه عملية نقل وزراعة الأعضاء بين أفراد النوع الواحد الغير متشابهة من الناحية الوراثية (Allograft immunity) هي من النوع الذي يتوسط الخلايا cell mediated، بينما يمكن لميكانية المناعة من النوع Humoral immunity أن تلعب دورا في هذا الإطار. كما يتضح من الشكل التالي (شكل رقم ٧٣).

- ربما تكون عملية نقل الأعضاء بين الأفراد الغير متشابهة من الناحية الوراثية مقبولة لأول وهلة، ولكنها سرعان ما يتم رفضها من قبل جهاز المناعة البيولوجي في الجسم خلال فترة تصل لعشرة أيام، ويعتمد ذلك على البعد الوراثى بين المعطى والمستقبل والذي كلما زادت قيمته كلما إنخفضت المدة التي يحدث فيها رفض للعضو المنقول (وهذه تعد حالة الرفض الأولى للجسم).

جدول رقم ١١. المصطلحات الخاصة بنقل وزراعة الأعضاء والأنسجة.

المصطلحات الجديدة لنقل الأعضاء	الصفة الجديدة	التوصيف	نتيجة عملية النقل
Autograft	Autologous	في هذه الحالة تتم عملية النقل للعضو أو النسيج من مكان لأخر في نفس الجسم أي أن المعطى والمستقبل هو نفس الفرد .	مقبولة Acceptance
Isograft	Isogeneic	يتم النقل بين الأفراد المتطابقة من ناحية أنتيجينات توافق الأنسجة كما في حالة التوائم المتطابقة .	مقبولة Acceptance
Allograft	Allogeneic	يتم النقل بين أفراد النوع الواحد أي من إنسان لإنسان ولكنهم غير متشابهين من الناحية الوراثية .	□مرفوضة Rejection
Xenograft	Xenogeneic	يتم النقل بين الأنواع المختلفة، من القرد للإنسان على سبيل المثال .	□مرفوضة Rejection



شكل رقم ٧٣. يوضح نظام المناعة الذي يواجه عملية نقل وزراعة الأعضاء بين أفراد النوع الواحد الغير متشابهة من الناحية الوراثية (Allograft immunity) وهي من النوع cell mediated، بينما يمكن لميكانية المناعة من النوع Humoral immunity أن تلعب دورا في هذا الإطار.

- ثم إذا حدثت عملية نقل من نفس الفرد المعطى في الحالة السابقة أو من فرد معطى أخر مشابهه له في التركيب الوراثى، فإن عملية رفض العضو المنقول في الحالة الثانية تتم أسرع منها في الحالة الأولى (خلال ٣ – ٦ أيام) بسبب حساسية جهاز الأمن في المستقبل للأنتيجين المنقول إليه في الحالة الثانية ويرجع ذلك إلى الذاكرة المناعية immunologic memory للمستقبل التي تعمل على مهاجمة ورفض العضو المنقول بسرعة في الحالة الثانية.

- وتعد الأيام الأولى من تحمل العضو المنقول مرحلة وسطية لرفضه، ويمكن لجهاز المناعة في الجسم أن يقبل الخلايا الغريبة عن الجسم على أنها ذاتية Self خاصة

في حالة عدم نضج أو وجود خلل في جهاز المناعة في الجسم، وذلك بالنسبة لإكتمال تكوين ونضج جهاز المناعة في الجسم والذي يقوم برفض نفس العضو على أساس أنه Nonself.

رفض جهاز المناعة في الجسم للأعضاء المنقولة:

- يرفض الجلد المنقول بين سلالات من الفئران غير متماثلة من الناحية الوراثية، بينما يقبل في حالة النقل بين سلالات متماثلة التركيب الوراثى كما في حالة التوائم المتطابقة، كما يقبل العضو المنقول بصفة مؤقتة في حالة النقل بين سلالات من الفئران غير متماثلة من الناحية الوراثية (والتي من المتوقع أن يكون فيها الرفض متجاوز الحدود) وذلك تحت تأثير العاملات الطبية التي تثبط جهاز المناعة عن العمل.
- فالمريض الذي نقل إليه أحد الأعضاء يكون تحت تأثير خطورة رفضها إلا إذا تم إيقاف ميكانيكية عمل جهاز المناعة في جسمه حتى لا يهاجم العضو المنقول إليه على أساس أنه غريب عن الجسم Nonself.
- ميكانيكية توقف جهاز المناعة عن العمل ليست متخصصة بدرجة كافية بمعنى أنها تخص العضو المنقول فقط ولكن توقفها إنما يعنى توقف جهاز المناعة عن العمل كلية ضد الأعضاء المنقولة للجسم، العدوى البكتيرية، العدوى الفيروسية، الخلايا السرطانية.
- إذا وجد توافق تام في الأنسجة (توافق وراثى كامل) كما في حالة التوائم المتطابقة فإنه حينئذ لا قيمة ولا حاجة لتعاطى المثبطات التي توقف جهاز المناعة عن العمل. ونادرا ما يحدث ذلك في عملية نقل الكلية وغير قابلا للتطبيق في عمليات نقل القلب، ولذا فإننا بحاجة إلى وسائل وطرق أكثر دقة لإختبار توافق الأنسجة في كل من المعطى والمستقبل. ولذلك فإن الإختبارات السيرولوجية تعد جازمة في هذا الإطار وأكثر شيوعا وإنتشارا.

ولقد أصبح من الشائع الآن أن الكلية المنقولة عادة ما تستغرق حيويتها بالفرد المستقبل لها خمس سنوات، حيث أن مستقبلي الكلية لهم مميزات تفوق مستقبلي

القلب وذلك لأن تعرف جهاز المناعة على الكلية المنقولة في المستقبل عادة ما يستغرق وقت طويل لإعطاء عملية تناظر جيدة للأنسجة خاصة وأن جهاز المناعة في المستقبل يكون متوقف بشكل أولى عن العمل Initially immunosuppressed بفعل هذه الحالة والتي تسمى بالـ Uremic condition.

العلاقة بين العضو المنقول والعائل المستقبل Graft versus host :

ليس فقط المستقبل يتعرف على العضو المنقول إليه على أساس أنه غريب على الجسم Nonself، بل أيضا العضو المنقول يتعرف على المستقبل على أنه غريب عنه، ومن ثم يبدأ كل منهما في مهاجمة الأخر. ويتم ذلك إذا كان النسيج المنقول مؤهل من الناحية المناعية لهذا التنافس والهجوم كما في حالة الأنسجة الليمفاوية.

أمراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases :

يعرف مرض إلتهاب المفاصل الروماتيزمي بأنه من أمراض المناعة الذاتية، فالعديد من الأمراض الجهازية والعضوية ترجع إلى ميكانيكيات المناعة الذاتية. فعلى سبيل المثال المرض المعروف بالحمى الروماتيزمية والذي يحدث بسبب العدوى ببكتيريا الإستربتوكوكس Streptococcus infection، وهذا المرض يعد من الأمراض الجهازية التي تحدث أضرارا بالقلب، حيث يكون جهاز المناعة في المرضى أجسام مضادة لتلك البكتيريا، تعد هذه الأجسام المضادة ضارة بالقلب Anti-heart antibodies خلال مرورها مع الدورة الدموية للمريض المصاب بالحالة النشطة من مرض الحمى الروماتيزمية، ولذلك فإن سيرم الدم في المرضى المصابين بمرض الحمى الروماتيزمية يحتوى على معدلات عالية جدا من الأجسام المضادة للأنتيجين الخاص ببكتيريا الإستربتوكوكس. ولذلك فإن هذا المعدل المرتفع من الأجسام المضادة في أجسام المرضى تكون قادرة على مهاجمة القلب. والذي يفسر لنا لماذا بعض المصابين بمرض الحمى الروماتيزمية تحدث بهم أضرار بالقلب بينما البعض الأخر من المصابين بنفس المرض لا تحدث بهم أضرار بالقلب، هو تعدد الأنماط الوراثية التي تهيىء حدوث أضرار بالقلب من عدمه بفعل الأجسام المضادة المتكونة لهذه البكتيريا.

الخلاصة هي أن الكائنات الفقارية تحمي نفسها من هجمات الغزاة بفعل نظام مناعة مزدوج هو عبارة عن: جهاز المناعة الخلوي Cell mediated immunity (جهاز المناعة الذي يتعامل ضد الغزاة داخل الخلية)، جهاز المناعة البسيطة Humoral immunity. إستجابة جهاز المناعة تكون بدرجة متخصصة لمعظم المركبات الغريبة عن الجسم ويعتمد ذلك على كونها أنتيجينات أم لا (غزاة أم لا). يلعب جهاز المناعة الخلوى دورا فعالا في الدفاع عن الجسم ضد الفطريات، الطفيليات، العدوى الفيروسية التي تقع داخل الخلايا، الخلايا السرطانية، الأنسجة الغريبة عن الجسم. أما جهاز المناعة البسيطة فإنه يدافع عن الجسم بدرجة أولية ضد العدوى البكتيرية والفيروسية التي تقع خارج الخلية. فالخلايا التي تلعب دورا فعالا في كلا نظامي جهاز المناعة في الجسم هي الخلايا الليمفاوية lymphocytes. كما يوجد نوعين من الخلايا الليمفاوية هما T cells & B cells هم المسئولين عن مراحل نظام المناعة الثنائى. تعمل خلايا B cells على إنتاج الأجسام المضادة التي تتعامل بدرجة متخصصة جدا مع الغزاة التي يمثلها الأنتيجين، تنتشر الأجسام المضادة التي تنتجها في الجسم ويسمى هذا بنظام المناعة Humoral immunity. فعندما تلتقى الكائنات الفقارية لأول مرة بالعدو (الأنتيجين)، فإن هذا سوف يعزز من الإستجابه الأولية لجهاز المناعة مباشرة بواسطة جهاز المناعة من النوع Humoral immune، وعندما يلتقى الحيوان في المرة الثانية (تكرار العدوى بنفس المسبب المرضى مثلا) بنفس العدو (الأنتيجين) بعد عدة أيام قلائل فإن إستجابة جهاز المناعة في الحالة الثانية سوف تكون أسرع وبمقدار أكبر من الحالة الأولى وهذه تعبر عن الذاكرة المناعية والتي هي أساس تحصين الإنسان والكائنات الحيوانية والدواجن ضد المسببات المرضية المختلفة. يعتمد الأساس في المقدرة المناعية الدفاعية داخل كل فرد على تمييز جهاز المناعة لكل ما هو ذاتى (Self) وما هو غير ذاتى (Non – self) أي غريب عن الجسم داخل الجسم. النوع الثانى من نظام المناعة في الجسم هو Thymus system وهو الذي تدخل فيه الخلايا المناعية في العمل وهي كرات الدم البيضاء، فالخلايا الصغيرة من كرات الدم البيضاء والمعروفة بالـ T cells يمكن أن تعيش في الدورة الدموية لمدة عشر سنوات يعتقد أنها تصبح خلايا الذاكرة المناعية في الجسم memory cells، وقد تأكد نظام المناعة الخلوى حديثا

لأهميته في عملية نقل الأعضاء، فهو ربما يكون عامل رئيسي في الدفاع الطبيعي عن الجسم ضد الخلايا السرطانية والعدوى الفيروسية والبكتيرية والفطرية والأمراض التي تسببها البروتوزوا.

تعد المشكلة الرئيسية في عملية نقل الأعضاء هي قيام جهاز المناعة في الجسم بتمييز العضو المنقول والتعرف عليه على أنه غير ذاتى Nonself أي غريب عن الجسم ومن ثم القيام برفضه. ويعتمد ذلك على البعد الوراثى بين المعطى والمستقبل والذي كلما زادت قيمته كلما إنخفضت المدة التي يحدث فيها رفض للعضو المنقول (وهذه تعد حالة الرفض الأولى للجسم)، ثم إذا حدثت عملية نقل من نفس الفرد المعطى في الحالة السابقة أو من فرد معطى أخر مشابهه له في التركيب الوراثى، فإن عملية رفض العضو المنقول في الحالة الثانية تتم أسرع منها في الحالة الأولى (خلال ٣ – ٦ أيام) بسبب حساسية جهاز الأمن في المستقبل للأنتيجين المنقول إليه في الحالة الثانية ويرجع ذلك إلى الذاكرة المناعية immunologic memory للمستقبل التي تعمل على مهاجمة ورفض العضو المنقول بسرعة في الحالة الثانية. ويمكن لجهاز المناعة في الجسم أن يقبل الخلايا الغريبة عن الجسم على أنها ذاتية Self خاصة في حالة عدم نضج أو وجود خلل في جهاز المناعة في الجسم.

المراجع والمصادر العلمية

1- American Society for Histocompatibility and Immunogenetics Laboratory Manual, 3rd Edition (ed. Phelan, D.L., Mickelson, E.M., Noreen, H.S., Shroyer, T.W., Cluff, D.M., Nikaein, A.). ASHI, Lenexa, KS, 1994.

2- Amos DB, Seigler HF, Southworth JG, Ward FE. 1969. Skin graft rejection between subjects genotyped for HL-A. Transplant Proc. 1(1):342–346.

3- Amos DB. 1969. Genetic and antigenetic aspects of human histocompatibility systems. Adv Immunol.;10:251–297.

4- Aronson M , 1991. "Hypothesis: involution of the thymus with aging– programmed and beneficial". Thymus 18 (1): 7–13.

5- Baba T, Okuno Y. 1976. Effect of bursa Fabricius extracts on antibody production in bursectomized or bursal cell autografted chickens. Immunology. Oct;31(4):533–539.

6- Bacellar O., Russo C., Carvalho E.M. 1998. Regulation of T cell response to leishmania antigens by determinants of histocompatibility leukocyte class I and II molecules. Modulation of response to leishmania antigen by HLA class I molecules. Braz J Med Biol Res ;31:1575-81.

7- Baumgarth N. 2000. A two-phase model of B-cell activation. Immunol Rev ; 176:171.

8- Borducchi D.M., Gerbase-DeLima M., Morgun A., et al. 2003. Human leucocyte antigen and human T-cell lymphotropic virus type 1 associated diseases in Brazil. Br J Haematol , 123(5): 954 – 5.

9- Brodsky FM, Parham P, Barnstable CJ, Crumpton MJ, Bodmer WF. 1979. Monoclonal antibodies for analysis of the HLA system. Immunol Rev. ;47: 3 – 61.

10- Bryant BJ, Adler HE, Cordy DR, Shifrine M, DaMassa AJ. 1973. The avian bursa-independent humoral immune system: serologic and morphologic studies. Eur J Immunol. 3 (1): 9 – 15.

11- Chassagne S, Laffly E, Drouet E, Herodin F, Lefranc M-P, Thullier P: 2004. A high affinity macaque antibody Fab with human-like framework regions obtained from a small phage display immune library. Mol Immunol , 41:539 – 546.

12- De Almeida M.C., Cardoso S.A., Barral-Netto M. 2003. Leishmania chagasi infection alters the expression of cell adhesion and co-stimulatory molecules on human monocyte and macrophage. Int J Parasitol ; 33 (2):153 – 62.

13- Dhabhar F.S., and McEwen B.S. 1996. Moderate stress enhances, and chronic stress suppresses, cell-mediated immunity in vivo. Society for Neuroscience Meeting, Washington, DC, Vol. 22, Abstr. 536.3.

14- Edwards JC, Cambridge G. 2006. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. Nat Rev Immunol.; 6(5):394 – 403.

15- Elemento O, Lefranc M-P. 2003. IMGT/PhyloGene: an on-line tool for comparative analysis of immunoglobulin and T cell receptor genes. Dev Comp Immunol , 27:763 -779.

16- Fernández-Mestre M.T., Jaraquemada D., Bruno R.E., et al. 2002. Analysis of the T-cell receptor b -chain variable-region (V) repertoire in chronic human Chagas' disease. Tissue Antigens ; 60:10 – 5.

17- Fulcher DA, Basten A. 1997. B-cell activation versus tolerance--the central role of immunoglobulin receptor engagement and T-cell help. Int Rev Immunol ; 15: 33.

18- Gatto D, Martin SW, Bessa J, et al. 2007. Regulation of memory antibody levels: the role of persisting antigen versus plasma cell life span. J Immunol ; 178: 67.

19- Giudicelli V, Chaume D, Lefranc MP. 2004. IMGT/V-QUEST, an integrated software program for immunoglobulin and T cell receptor V-J and V-D-J rearrangement analysis. Nucleic Acids Res , 32: W435 - W440.

20- Gordin F.M., Hartigan P.M., Klimas N.G., Zolla-Pazner S.B., Simberkoff M.S., and Hamilton J.D. 1994. Delayed-typed hypersensitivity skin tests are an independent predictor of human immunodeficiency virus disease progression. Department of veterans affairs cooperative study group. J. Infectious Dis. 169:893.

21- Gorodezky C., Alaez C., Munguia A., et al.. 2004. Molecular mechanisms of MHC linked susceptibility in leprosy: towards the development of synthetic vaccines. Tuberculosis (Edinb) ; 84 (1-2): 82 – 92.

22- Gray D, Bergthorsdottir S, van Essen D, et al. 1997. Observations on memory B-cell development. Semin Immunol ; 9: 249.

23- Gray D, Skarvall H. 1988. B-cell memory is short-lived in the absence of antigen. Nature ; 336: 70.

24- Hananantachai H., Patarapotikul J., Ohashi J., et al. 2005. Polymorphisms of the HLA-B and HLA-DRB1 Genes in Thai Malaria Patients. Jpn J Infect Dis ; 58 (1):25-8.

25- Hibbs JB., Jr. 1975. Activated macrophages as cytotoxic effector cells. Transplantation. ;19 (1):77 – 81.

26- Hill A.V. 1998. The immunogenetics of human infectious diseases. Annu Rev Immunol.;16: 593-617.

27- Hill A.V.S., Elvin J., Willis A.C., et al.1992. Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. Nature ; 360: 434-9.

28- Huebner R.E., Schein M.F., Hall C.A., and Barnes S.A. 1994. Delayed-type hypersensitivity energy in human immunodeficiency virus-infected persons screened for infection with Mycobacterium tuberculosis. Clin. Infectious Dis. 19:26.

29- Imirizaldu J.J.Z., Esteban J.C.G., Axpe I.R., et al. 2003. Post-transplantation HTLV-1 myelopathy in three recipients from a single donor. J Neurol Neurosurg Psychiatry ;74:1080 – 4.

30- Jeffery K.J., Siddiqui A.A., Bunce M., et al.. 2000. The influence of HLA class I alleles and heterozygosity on the outcome of human T cell lymphotropic virus type I infection. J Immunol ;165(12):7278-84.

31- Johnson A., Leker R., Harun L., et al.. 2000. Interaction of HLA and age on levels of antibody to Plasmodium falciparum rhoptry-associated proteins 1 and 2. Infect Immun , 68(4):2231-6.

32- Jolliff CR, Cost KM, Stivrins PC, et al..1992. Reference intervals for serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as determined by rate nephelometry. Clin Chem; 28:126.

33- Kaas Q, Ruiz M, Lefranc MP. 2004. IMGT/3D structure-DB and IMGT/StructuralQuery, a database and a tool for immunoglobulin, T cell receptor and MHC structural data. Nucleic Acids Res , 32:D208-D210.

34- Kurosaki T. 2002. Regulation of B-cell signal transduction by adaptor proteins. Nat Rev Immunol ; 2:354.

35- Kuwana M, Iki S, Urabe A. 2007. The role of autoantibody-producing plasma cells in immune thrombocytopenic purpura refractory to rituximab. Am J Hematol. ;82 (9):846 – 848.

36- Laffly E, Danjou L, Condemine F, Vidal D, Drouet E, Lefranc M-P, Bottex C, Thullier P. 2005. Selection of a macaque Fab with human-like framework regions, high affinity, and that neutralizes the protective antigen (PA) of Bacillus anthracis. Antimicrob Agents Chemother , 49:3414-3420.

37- LaFleur C., Granados J., Vargas-Alarcon G., et al. 2002. HLA-DR antigen frequencies in Mexican patients with dengue virus infection: HLA-DR4 as a possible genetic resistance factor for dengue hemorrhagic fever. Hum Immunol., 63(11): 1039 - 44.

38- Lal S., Bimal S., Sinha A.N., Prasad L.S. 1991. Role of HLA-DR antigen on T-cell activation in visceral leishmaniasis. Indian J Exp Biol , 29 (12): 1101-3.

39- Lane P. 1996. Development of B-cell memory and effector function. Curr Opin Immunol , 8: 331.

40- Lara M., Layrisse Z., Scorza J.V., et al. 1991. Immunogenetics of human American cutaneous leishmaniasis- Study of HLA haplotypes in 24 families from Venezuela. Hum Immunol , 30: 129 – 35.

41- Lefranc M-P, Giudicelli V, Busin C, Malik A, Mougenot I, Déhais P, Chaume D: 1995. LIGM-DB/IMGT: an integrated database of Ig and TcR, part of the Immunogenetics database. Volume 764. Annals of the New York Academy of Sciences ; 47 – 49.

42- Lefranc MP. Organization of the human T-cell receptor genes. Eur Cytokine Netw. 1990 Aug-Sep;1 (3): 121 – 130.

43- Lefranc M-P. 1999. The IMGT unique numbering for Immunoglobulins, T cell receptors and Ig-like domains. The Immunologist , 7:132 – 136.

44- Lefranc M-P: Unique database numbering system for immunogenetic analysis. Immunol Today 1997, 18:509.

45- Lerner EA, Matis LA, Janeway CA, Jr, Jones PP, Schwartz RH, Murphy DB. 1980. Monoclonal antibody against an Ir gene product? J Exp Med. Oct 1 ; 152 (4):1085 –1101.

46- Lerner KG, Glick B, McDuffie FC. 1971. Role of the bursa of Fabricius in IgG and IgM production in the chicken: evidence for the role of a non-bursal site in the development of humoral immunity. J Immunol. Aug;107 (2): 493 – 503.

47- Lichtenstein A, Murahata R, Terpenning M, Cantrell J, Zighelboim J. 1981. Activation and mechanism of action of suppressor macrophages. Cell Immunol. Oct ;64 (1):150 –161.

48- Liu YJ, Zhang J, Lane PJ, et al. 1991. Sites of specific B cell activation in primary and secondary responses to T cell-dependent and T cell-independent antigens. Eur J Immunol , 21: 2951.

49- Lund FE, Randall TD. 2010. Effector and regulatory B cells: modulators of CD4(+) T cell immunity. Nat Rev Immunol., 10 (4): 236 – 247.

50- Lynch H.E., Goldberg G.L., Chidgey A., Boyd R., Sempowski G.D. et al. , 2009. "Thymic involution and immune reconstitution". Trends in Immunol 30 (7): 366 – 373.

51- Maenaka K, Jones EY. 1999. MHC superfamily structure and the immune system. Curr Opin Struct Biol , 9: 745 -753.

52- Mangklabruks A, Cox N, DeGroot LJ. 1991. Genetic factors in autoimmune thyroid disease analyzed by restriction fragment length polymorphisms of candidate genes. J Clin Endocrinol Metab , 73: 236 - 244.

53- Manns A., Hanchard B., Morgan O.S., et al.. 1998. Human leukocyte antigen class II alleles associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection and adult T-cell leukemia/lymphoma in a Black population. J Natl Cancer Inst , 90 (8): 617 – 22.

54- McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. 2005. Antigen-specific memory B cell development. Annu Rev Immunol , 23: 487.

55- Pincus CS, Nussenzweig V. 1969. Passive antibody may simultaneously suppress and stimulate antibody formation against different portions of a protein molecule. Nature , 222: 594.

56- Richards S, Watanabe C, Santos L, et al. 2008. Regulation of B-cell entry into the cell cycle. Immunol Rev , 224:183.

57- Ringold DA, Nicoloff JT, Kesler M, Davis H, Hamilton A, Mack T. 2002. Further evidence for a strong genetic influence on the development of autoimmune thyroid disease: the California twin study. Thyroid , 12: 647 - 653.

58- Sato K, Abe S. 1975. The possible presence of a bursa-independent, IgM-producing system in chicks. Immunology. Feb ; 28 (2): 293 – 299.

59- Shanley D.P., Danielle A.W., Manley N.R., Palmer D.B. et al. , 2009. "An evolutionary perspective on the mechanisms of immunosenescence". Trends Immunol 30 (7): 374–381.

60- Shreder, Kevin (March 2000). "Synthetic Haptens as Probes of Antibody Response and Immunorecognition". Methods (Academic Press) 20 (3): 372–379.

61- Singh N., Agrawal S., Rastogi A.K. 1997. Infectious diseases and immunity: special reference to major histocompatibility complex. Emerg Infect Dis , 3 (1): 41 - 9.

62- Sprent J, Bruce J. 1979. Lymphoid function in F1 leads to parent chimeras: lack of evidence for adaptive differentiation of B cells or antigen-presenting cells. J Exp Med. Sep 19 ; 150 (3): 715 – 720.

63- The Immunoglobulin FactsBook. Academic Press, London, UK; 2001, 458.

64- The T cell receptor FactsBook. Academic Press, London, UK; 2001, 398.

65- Thornton BP, Větvicka V, Ross GD. 1994. Natural antibody and complement-mediated antigen processing and presentation by B lymphocytes. J Immunol , 152:1727.

66- Tomer Y. 2002. Genetic dissection of familial autoimmune thyroid diseases using whole genome screening. Autoimmun Rev , 1:198 – 204.

67- Tunbridge WM, Vanderpump MP. 2000. Population screening for autoimmune thyroid disease. Endocrinol Metab Clin North Am , 29:239 – 253.

68- Unkeless JC, Gordon S, Reich E. 1974. Secretion of plasminogen activator by stimulated macrophages. J Exp Med. Apr 1;139 (4):834 – 850.

69- Vos Q, Lees A, Wu ZQ, et al. 2000. B-cell activation by T-cell-independent type 2 antigens as an integral part of the humoral immune response to pathogenic microorganisms. Immunol Rev ; 176:154.

70- Williams AF, Barclay AN. 1988. The immunoglobulin family: domains for cell surface recognition. Annu Rev Immunol , 6:381 – 405.

71- Yoshida T, et al. 2010. Memory B and memory plasma cells. Immunol Rev. ; 237 (1):117 – 139.

72- Zinkernagel RM, Callahan GN, Althage A, Cooper S, Klein PA, Klein J. 1978. On the thymus in the differentiation of "H-2 self-recognition" by T cells: evidence for dual recognition? J Exp Med. Mar 1;147 (3): 882 – 896.

مواقع إنترنت

http://en.wikipedia.org/wiki/File:Hematopoiesis_simple.svg

http://en.wikipedia.org/wiki/B_cell

http://www.nature.com/nri/journal/v8/n12/fig_tab/nri2448_F3.html

http://www.nature.com/nri/journal/v12/n4/fig_tab/nri3166_F3.html

http://wiki.answers.com/Q/How_does_the_immune_system_respond_to_the_pathogen

http://en.wikipedia.org/wiki/Immunity_%28medical%29

http://en.wikipedia.org/wiki/Adaptive_immune_system

https://www.boundless.com/physiology/immune-system/humoral-immune-response/immunological-memory-1/

http://www.textbookofbacteriology.net/immune.html

http://en.wikipedia.org/wiki/Antibody

http://biosiva.50webs.org/immunity.htm

http://uhaweb.hartford.edu/bugl/immune.htm

http://www.nobelprize.org/educational/medicine/immuneresponses/overview/index.html

http://wiki.answers.com/Q/Comparison_of_humoral_and_cell_mediated_immune_response

http://missinglink.ucsf.edu/lm/immunology_module/prologue/objectives/obj07.html

الباب الرابع

النباتات المخدرة
داء ودواء



الباب الرابع

النباتات المخدرة داء ودواء

سيتناول هذا الباب بعض النباتات المخدرة الشائعة الإنتشار ومنها ما يلي :

١ـ الميرجوانا :

الميرجوانا من النباتات المخدرة المعروفة في الولايات المتحدة الأمريكية منذ أكثر من ٥٠٠,٠٠٠ سنة، وهي تستخدم في الولايات المتحدة والمملكة المتحدة كمخدر محدد narcotic drug بدون إستعمالات طبية وفي تلك المخالفات الإجرامية. في النقاش العام شوهت الميرجوانا السمعة، أهملت المعلومات العلمية المتوفرة بشكل كبير أو حرفت بواسطة المجموعات التي تستخدم العلم كسلاح دعاية. ولقد أوضح العمل الكيميائي الرائد بواسطة Raphael Mechoulam ومساعدوه بجامعة Hebrew University أن المكون النشط الرئيسي في الميرجوانا هو delta-9-tetrahydocannabinol (THC).، وهذه المادة تمثل عادة ٣ — ٤ ٪ من الوزن الجاف لهذا العشب المخدر، بينما السلالات الحديثة النامية داخليا grown indoors تحت ظروف الزراعة المركزة تحتوى على ١٥ — ٢٠ ٪ من المادة الفعالة THC، وفي الغالب يتم تدخين الميرجوانا سرا في السجائر المنفصلة أو البابيب، وتدخين السجائر بهذه الطريقة يوصل النيكوتين بشكل كفء جدا، وتدخين الميرجوانا يعمل على توصيل المادة الفعالة THC بسرعة إلى مخ المدخن، ولقد إكتشف العلماء أنه يوجد مستقبل بروتينى خاص في المخ يتعرف على THC، يعرف هذا البروتين بـ cannabinoid receptor وهو ينتمى إلى عائلة كبيرة من المستقبلات البروتينية والتي تمثل جزء من النظام المعقد للإتصالات الكيميائية في المخ. وعندما ترتبط هذه المادة الكيميائية الفعالة الموجودة في الميرجوانا بمستقبلها البروتينى الخاص فإنها تسبب نشاطا في الخلية العصبية التي يوجد على سطحها هذا المستقبل البروتينى الخاص. تعد الميرجوانا إلى حد بعيد مخدر ترفيهي غير شرعي أيضا في العالم الغربي.

الزراعة الغير شرعية المتزايدة للميرجوانا في الولايات المتحدة الأمريكية وفي الدول الأخري أصبحت مشروعا يتضمن بلايين الدولارات. خلقت التحسينات في السلالات النباتية وفي تقنيات الزراعة الداخلية صناعة منزلية جديدة لتلبية الحاجات الشخصية للزراع وأحيانا أيضا كسب عيش غير شرعي ومريح. دورة المحصول تتراوح من ٦ — ١٢ أسبوع فقط. التنمية المنزلية للميرجوانا تستعمل أساسا بصفة شخصية ويبدو أنها تزداد بسرعة في العديد من الدول غير العربية. في بريطانيا على سبيل المثال راقب البوليس نباتات الميرجوانا التي إرتفعت من ١١,٨٣٩ هكتار في عام ١٩٩٢ إلى ١١٦,١١٩ هكتار في عام ١٩٩٦ بزيادة عشرة أضعاف في أقل من خمس سنوات. السياسة الرسمية على الإستعمال المحظور للميرجوانا لا زالت عنيدة خصوصا في بريطانيا والولايات المتحدة وفي أماكن أخرى توجد إشارات عن بعض الإرخاء في المواقف. المواقف الرسمية تجاه الميرجوانا تغيرت منذ عام ١٩٣٠ عندما تناولت الصحف في عدة ولايات أمريكية قصص الخوف من المخدر القاتل الجديد. جرس الإنذار هذا دفع الكونجرس الامريكي بصفة أساسية تقريبا لعبور ضريبة الميرجوانا في عام ١٩٣٧ ومنع الإستعمال الطبي الأخر للميرجوانا والمصنفة كمخدر خطر. وقد أعاد هذا تأكيدا لاحقا بتصنيف الميرجوانا كمخدر خطر بدون إستعمالات طبية، والتصنيف الأكثر قسوة من ذلك هو أن الكوكايين والهيروين لهما إستعمالات طبية تم تشريعها. جلب الجنود الأمريكيون العائدون إلى بيوتهم من حرب فيتنام ثقافة إستعمال الميرجوانا وأصبح المخدر شعبي جدا في فيتنام على مستوى جيل قوة الزهرة لعام ١٩٦٠. ولقد حدث قلق من الزيادة المفاجئة في إستعمال الميرجوانا، وتبنت حكومة الولايات المتحدة الأمريكية في عام ١٩٧٠ دراسة علمية لإستعمال الميرجوانا على المدى الطويل، ولسوء الحظ فإن العديد من الدراسات تحيزت بوضوح تام مع كل من الحكومة والعلماء الذين صمموا على رؤية أخطار المخدر. أثناء المرحلة الحادة لتسمم الناس بالميرجوانا والتي أصبحت محيرة فلقد فقدوا الإحساس بالوقت ووجدوا صعوبة في الحفاظ على المحادثة المتماسكة، وبعد الجرعة الكبيرة أصبحوا يواجهون الهلوسة والأوهام. في هذه الحالة من التسمم الحاد أصبحوا غير قادرين على أي عمل له طلبات ثقافية ولا يجب أن يقودوا طائرة أو يقوموا بتشغيل مكائن معقدة. على خلاف مستعملي الكحول فإن مستعملوا الميرجوانا عمليا لا يموتون من جرعة زائدة ولا يوجد

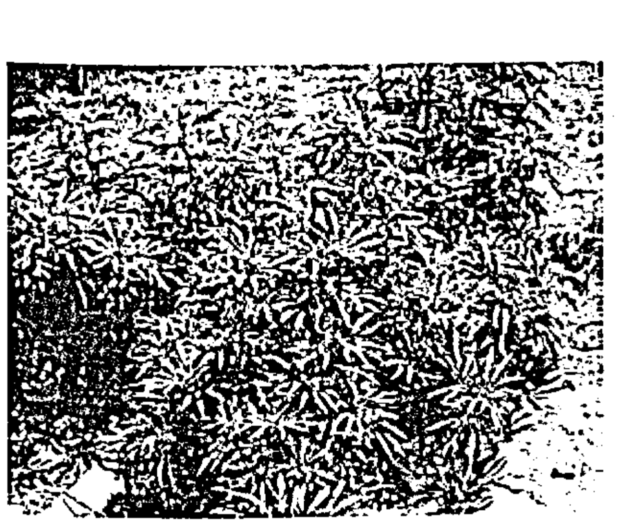
هناك دليل يتضمن أن للمخدر سلوك عدوانى أو إجرامي. وزعت القصص الخطيرة حول تأثيرات الميرجوانا في السبعينات، وقد إقترح أن الميرجوانا تدخل في إفراز هرمونات الجنس في كل من الرجال والنساء وقد يؤدى ذلك إلى العقم، والمخدر يضعف جهاز المناعة في الجسم ويجعل الناس أقل مقاومة للإصابات الميكروبية وقد يتلف الجنين النامى في رحم الأم.

مستعملوا الميرجوانا على المدى الطويل يظهرون نقص غير ملحوظ في وظيفة المخ الأعلي خصوصا الإضرابات في الوظائف التنفيذية للمخ والقدرة على تذكر الأحداث الأخيرة وترتيب إستعمال هذه المعلومات للتخطيط، مخدر الميرجوانا يتسبب في أضرار ثابتة بالمخ. بالطبع لا يوجد مخدر آمن جدا مما يفسر أن الأسبرين ومضادات الآلام ذات العلاقة تسبب وفيات آلاف الناس كل سنة والذين يعانون من النزف المعوى الحاد بسبب إستعمال هذه الأدوية، فالميرجوانا لا تقتل الناس ولكنها مخدر قوى. فكلمة إدمان addiction ينطبق تعبيرها على المخدرات الشديدة مثل الهيروين، حيث نرى إشارات واضحة من التحمل والإعتماد الطبيعي في المستعملين المنتظمين والمؤلين من إستعمال الميرجوانا فإذا وجدت خطورة طبيعية من إستعمال المخدر فإنه يجب أن يتوقف فورا. يستعمل الأطباء النفسيون الآن تعبير الإعتماد على المادة "substance dependence" لكل من الإعتماد النفسي بدون تحمل طبيعي واضح. إن مدخن السيجارة الذي يجد صعوبة في تركها ومدخن الحشيش أو الميرجوانا والذي تسيطر المادة المخدرة على حياته لا يكون أقل إدمانا من مستعمل الهيروين المزمن، بالرغم من أنهم قد يعانون من إشارات الإنسحاب المعتدلة متى أوقف إستعمال المخدر.

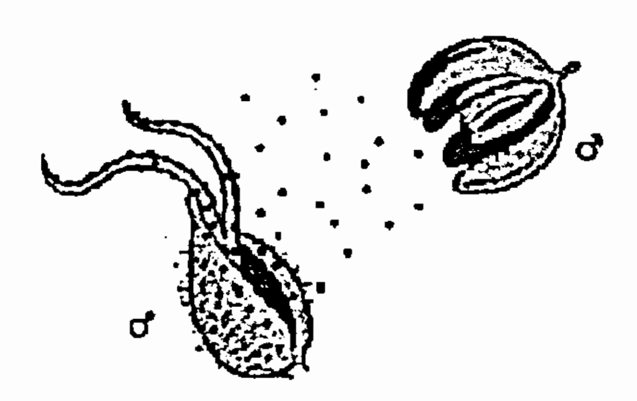
الميرجوانا هو واحد من أقدم النباتات المنزرعة وهو نبات عشبي حولي أوراقه مركبة، يمكنه أن ينمو حتى يصل طوله إلى ستة أمتار، النبات ثنائي المسكن حيث توجد الأزهار المذكرة على نبات والأزهار المؤنثة على نبات أخر منفصل، موطنه الأصلي هو وسط آسيا ولكنه ينتشر كحشيشة أو كنبات منزرع في كل المناطق الإستوائية المعتدلة والجافة. هذا النبات هو مصدر للراتنج delta 9-tetrahydrocannainol (THC) + ٦٠ مركب أخر cannabinoids. ومن تأثيرات الميرجوانا هي: الغبطة والضحك والإرخاء، الفهم الحسي المتزايد، إغاثة الألم، البطىء، إحتقان العيون وجفاف الفم،

التوقف قصير الأمد للذاكرة، القلق المعتدل إلى الحاد، المشاكل في الجهاز التنفسي العلوي، الذعر، توقف جهاز المناعة. طبيعة عمل THC هو أنه يرتبط بمستقبلات cannabinoid وهي CB1 and CB2 والتي إكتشفت في عام ١٩٩٠ ، ١٩٩٤ ، ويوجد CB1 في المخ والخلايا المناعية immune cells، بينما يوجد CB2 في الخلايا المناعية. معظم نباتات الميرجوانا المستخدمة في الولايات المتحدة الأمريكية أتت من المكسيك، ولكنها قمعت في منتصف عام ١٩٧٠. التهجين بين *Cannabis* savita with C. indica أنتج نبات هجين مقاوم لمناخ أقسي في عام ١٩٨٠ ويمكن أن ينتقل للزراعات الداخلية والتي فيها تم تطويع النبات للضوء والحرارة والعناصر الغذائية وثاني أكسيد الكربون والماء، والنباتات الهجينة كان بها تركيز عالي من المادة الفعالة THC وكانت حجمها أصغر وأسرع نضجا. الأشكال التالية (شكل ٧٤، ٧٥) توضح نبات الميرجوانا وأزهاره المذكرة والمؤنثة.





شكل رقم ٧٤. نبات الميراجوانا في مرحلة التزهير (يمين الشكل) وفي مرحلة النمو الخضري (يسار الشكل).

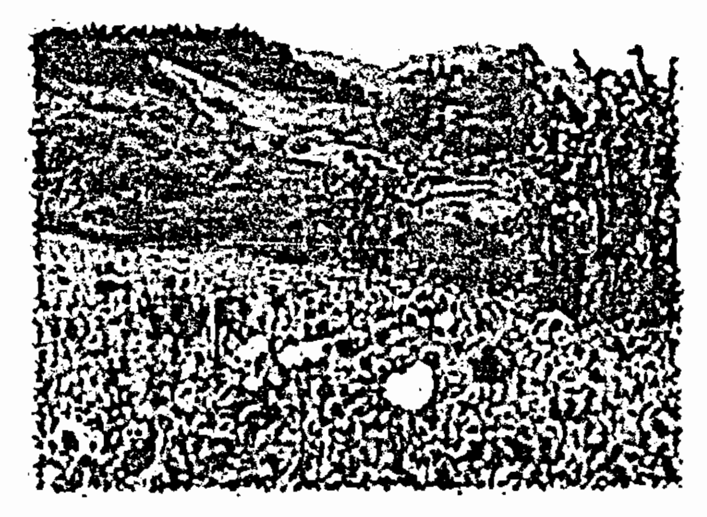


شكل ٧٥. يوضح الأزهاره المذكرة والمؤنثة لنبات الميرجوانا.

٢ـ الأفيون :

الأفيون أيضا هو أحد المخدرات وهو أيضا إسم مطاط لمنتج تم إنتاجه من بذور الخشخاش المعروف بإسم *Papaver somniferum*، ويعتقد أن نبات الخشخاش قد تم تطويره من سلالة برية تعرف بـ *Papaver setigerum* وهو ينمو في المناطق الساحلية للبحر الأبيض المتوسط. خلال القرون التي تمت فيها زراعة وتربية الأفيون فإن أنواع somniferum قد طورت، واليوم النوع المسمى *P. somniferum* هو من أنواع الخشخاش التي تستخدم في إنتاج الأفيون، يحتوى الأفيون على المركبات المخدرة التالية: morphine, codeine, noscapine, papaverine, and thcbaine، ومنها تستخدم كل مركبات thebaine كمسكنات علاجية لتخفيض الألام بدون أي أضرار. والـ thebaine بدون تأثيره المسكن له قيمة صيدلية كبيرة ترجع لإستعماله في إنتاج نظائر المورفين نصف المصنعة مثل oxycodone (Percodan), dihydromorphenone (Dilaudid), and hydrocodone (Vicodin). الأثار النفسية للأفيون ربما تكون عرفت من حوالي ٤٠٠٠ عام قبل الميلاد وكان يرمز للخشخاش بالرموز التالية hul, "joy" and gil, "plant"، كما عرف هذا النبات في أوربا قبل ٤٠٠٠ عام على الأقل كما أثبتت البقايا المتحجرة من الخشخاش وقرونه أو كبسولاته التي وجدت في بحيرة نيوليذيك السويسرية Neolithic Swiss، كما يحتمل أن يكون الأفيون قد إستهلك

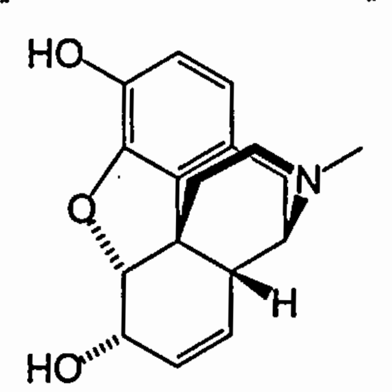
بواسطة قدماء المصريين وعرف أيضا لليونانيين، وكلمة الأفيون opium يعتقد أنها مشتقة من أصل يوناني. ويشار إلى الخشخاش في أعمال Homer's works وله رحله طويلة (٨٥٠ سنة قبل الميلاد) حيث تم وصف شراب عصير الخشخاش الأبيض المخلوط ببذرة نبات القراص seed of nettle (عام ٤٦٠ — ٣٥٧ قبل الميلاد). من المحتمل أن يكون وصل أفيون الخشخاش إلي الصين في حوالي القرن الرابع بعد الميلاد من خلال التجار العرب الذين دعوا لإستعماله في الأغراض الطبية، وفي المراجع الصينية توجد مراجع مبكرة لإستخدامه، وقد لوحظ أن الجراح الصيني الماهر Chinese surgeon Hua هو واحد من ثلاثة مماليك (٢٢٠ — ٢٦٤ بعد الميلاد) إستعمل تحضيرات الأفيون والحشيش الهندي لمرضاه عن طريق الإبتلاع قبل المرور بالجراحة الرئيسية. ترتبط بداية الإستعمال الموسع للأفيون بدخول تدخين التبغ tobacco smoking في الأنابيب بواسطة شخص هولندى قادما من جاوا Java في القرن السابع عشر. الأفيون الهندي المختلط بالتبغ الصيني، هما منتجان قد تم الإتجار بهما بواسطة الهولنديين وقد تبينت هذه الممارسة في كافة أنحاء المنطقة وأدت إلى التدخين بشكل متزايد للأفيون مع وبدون التبغ. وبنهاية عام ١٧٠٠ سيطرت شركة الهند الشرقية البريطانية the British East India Company على مناطق النمو الأساسية للخشخاش الهندى، وبحلول عام ١٨٠٠ كان لديهم إحتكار للأفيون وسيطروا على تجهيزاته وأسعاره. وفي عام ١٨٠٥ عزل ووصف الصيدلي الألماني the German pharmacist Friedrich W. SertYrner القلويدات alkaloid الأساسية والمكون النشط القوى في الأفيون وسماه بالمورفين morphium بعد Morpheus وهو الرمز اليونانى للأحلام Morpheus, the Greek god of dreams والذي نعرفه اليوم بالمورفين، وتلى هذا الحدث قريبا إكتشاف الأشباه القلوية الأخري للأفيون، والكوداييين codeine في عام ١٨٣٢، papaverine في عام ١٨٤٨، وبحلول عام ١٨٥٠ وصفت كل هذه القلويدات النقية بالنسبة لتحضيرات الأفيون الخام السابقة عموما لإغاثة الألم والسعال والإسهال، وقد رأت هذه الفترة أيضا إختراع دخول الحقن تحت الجلد، يوضح الشكل (٧٦) نباتات الأفيون.



شكل ٧٦. حقل منزرع بأفيون الخشخاش

الأفيون هو عبارة عن راتنج مخدر ينتج عن أفيون الخشخاش opium poppies والإسم العلمي لهذا النبات هو *Papaver somniferum* وهو يحتوى على ١٦٪ مورفين ومخدر شبه قلوى والذي يتكرر إستعماله في الغالب كيميائيا لإنتاج الهيروين في السوق السوداء black market ويتضمن الراتنج أيضا أشباه قلوية غير مخدرة مثل paverine and noscapine. الهيروين هو أول مخدر منوم شبه مخلق، والذي تم تخليقه لأول مرة في عام ١٨٧٤ ولكنه لم يتابع في الإستخدام حتى إعادة إكتشافه في عام ١٨٩٧ بواسطة الشركة الصيدلية Felix Hoffmann at the pharmaceutical companyBayer في Elberfeld بألمانيا وقد تم تسويقه خلال الفترة من ١٨٩٨ حتى ١٩١٠ كمورفين غير مسبب للإدمان وفي علاج السعال عند الأطفال. هبط إنتاج الأفيون كثيرا منذ عام ١٩٠٦ عندما تم إنتاج ٤١,٠٠٠ طن ولكن بسبب أن ٣٩,٠٠٠ من إنتاج هذه السنة قد تم إستهلاكه في الصين، وفي عام ١٩٨٠ حوالي ٢٠٠٠ طن من الأفيون كانت لها إستعمالات قانونية وأخرى غير شرعية، وحديثا زاد إنتاج الأفيون بدرجة كبيرة فاق الخمسة ألاف طن في عام ٢٠٠٢ في أفغانستان، ويتم تحويل الأفيون إلى الهيروين. تمثل أفغانستان حاليا المنتج الأساسي لهذا المخدر فهى تنتج حوالي ٧٠٪ من الإنتاج العالمي للأفيون وقد إنخفض إنتاجها من الأفيون إلى ٧٤ طن في العام بسبب منع حركة طالبان إنتاج

الأفيون في عام ٢٠٠٠ بعد أن جمعت البلاد مخزون إحتياطى يزيد عن إنتاج عامين، وبعد حرب أفغانستان في عام ٢٠٠١ بدأ الإنتاج يزيد مرة ثانية إلى ١٢٧٨ طن في عام ٢٠٠٢ ووصل لأكثر من ضعف هذا الرقم في عام ٢٠٠٣ وتقريبا تضاعف مرة ثانية في عام ٢٠٠٤. وفي نهاية عام ٢٠٠٤ قدرت الحكومة الأمريكية ٢٠٦,٠٠٠ هكتار منزرعة بالخشخاش في أفغانستان أنتجت ٤٢٠٠ طن من الأفيون تمثل ٨٧٪ من الإنتاج العالمي للأفيون، وفي عام ٢٠٠٦ قدرت الأمم المتحدة من خلال مكتبها الخاص بجرائم المخدرات أن الإنتاج وصل إلى ٥٩٪ من خلال ٤٠٧ ألف هكتار منزرعة بالخشخاش أنتجت ٦١٠٠ طن من الأفيون لتمثل ٩٢٪ من الإنتاج العالمي، وقدرت قيمة الهيروين التي ينتجها المزراعون في أفغانستان بـ ٣,٥ بليون دولار، تسلم منها المزارعون الأفغان ٧٠٠ مليون دولار، وبالنسبة للمزارعين الأفغان كان محصول الخشخاش أكثر ربحا عشرة مرات عن القمح. ويعتبر المورفين هو المكون الكيميائي النشط بيولوجيا في الأفيون، والتركيب الكيميائي للمورفين يوضحه الشكل التالي (شكل ٧٧).



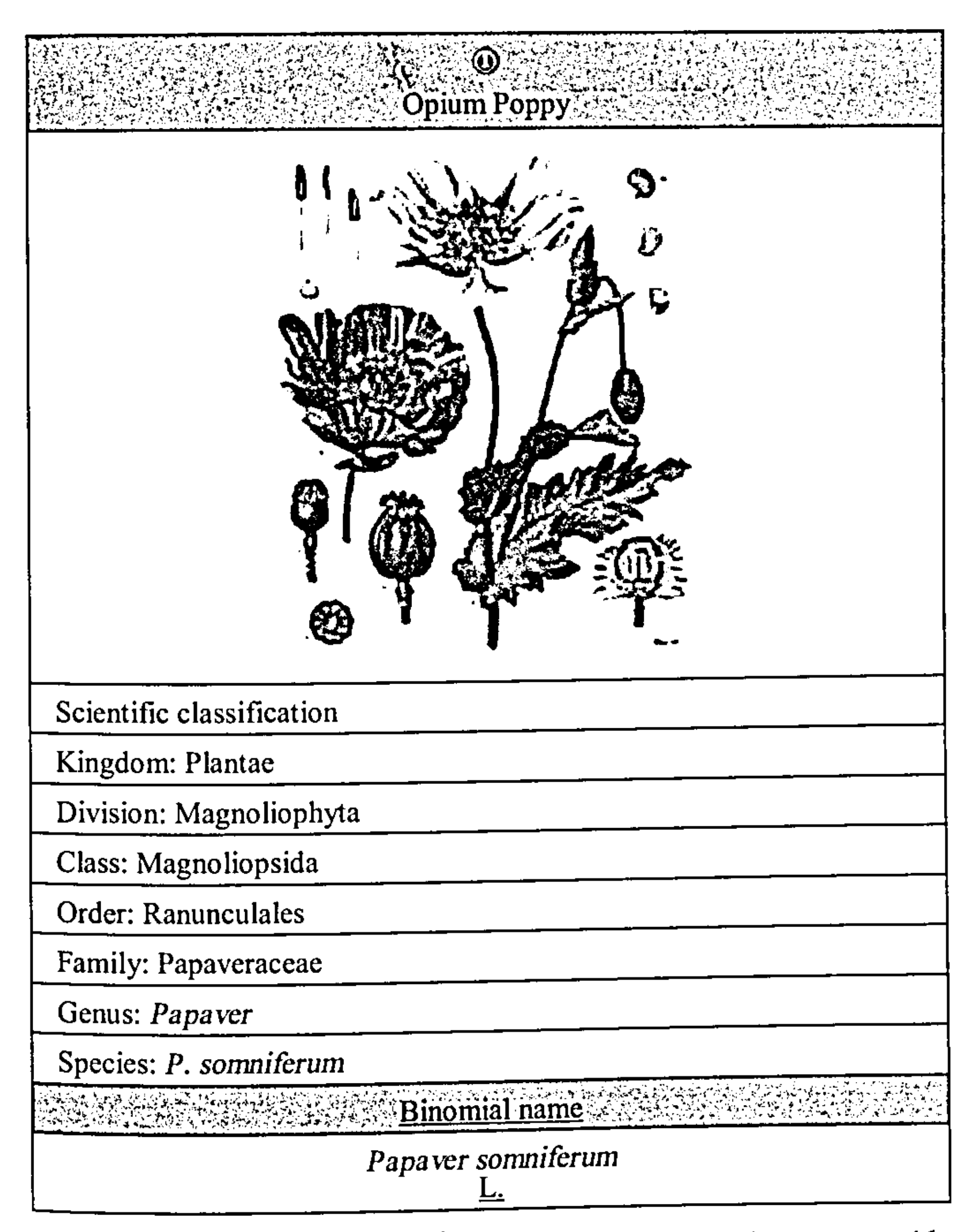
شكل٧٧. التركيب الكيميائي للمورفين .

٢ـ خشخاش الأفيون :

الإسم العلمي للخشخاش هو *Papaver somniferum* ولهذا النبات تحت مجاميع أو أنواع عديدة، بعض هذه الأنواع مثل Norman and Przemko تحتوى على محتوى منخفض من المورفين وهذا يعنى أن مركبات الأفيون الموجودة بها غير كافية لتكون مفيدة في تجارة المخدرات. هذه الأنواع التي تحتوى على مورفين منخفض

أحيانا يطلق عليها breadseed poppies أو بائع زهور الخشخاش florist poppies. يختلف لون الأزهار بدرجة كبيرة كما تفعل الخصائص الطبيعية الأخري مثل لون وشكل البتلات وعدد القرون وإنتاج المورفين....... إلخ. إستعمل الأفيون لمعالجة الربو وأمراض المعدة ونظرات العين الضعيفة، ولقد حدثت حروب الأفيون بين الصين والإمبراطورية البريطانية في نهاية عام ١٨٣٠ عندما حاول الصينيون إيقاف بيع الأفيون من قبل بريطانيا في الصين.

الشكل التالي (شكل ٧٨) يوضح الوضع التقسيمي لخشخاش الأفيون Opium poppy.



Opium Poppy
Scientific classification
Kingdom: Plantae
Division: Magnoliophyta
Class: Magnoliopsida
Order: Ranunculales
Family: Papaveraceae
Genus: *Papaver*
Species: *P. somniferum*
Binomial name
Papaver somniferum L.

شكل ٧٨. يوضح الوضع التقسيمي لخشخاش الأفيون Opium poppy.

يحتوى الأفيون على ٢٥ مركب قلوى، المركبات الرئيسية منها هي :
morphine ($C_{17}H_{19}O_3N$), codeine ($C_{18}H_{21}O_3N$), papaverine ($C_{20}H_{21}O_4N$), narcotine ($C_{22}H_{23}O_7N$) and thebaine ($C_{19}H_{21}O_3N$).

وزن الكبسولات التي يتم الحصول عليها من الهكتار = ٥٩٠ كيلو جرام، ونسبة المورفين من وزن الكبسولات تعادل ٠,٤٥٪، بينما كمية المورفين في الكبسولات = ٢,٦٥ كيلو جرام للهكتار، المستخلص الصناعى لـ ٥٠٪ من المحتوى المورفيني = ١,٣٤ كيلو جرام للهكتار.

تاريخ أفيون الخشخاش :

وصل الخشخاش إلي جنوب أسيا في العصور الوسطى وأصبح مستعملا بشدة نظرا لأهميته الطبية والمخدرة، صدرت كميات كبيرة إلى الصين من قبل التجار البريطانيين، وقد أدت الجهود البريطانية لزيادة إستهلاك الأفيون في الصين إلى الحرب على المخدرات. إذدهر الأفيون في العالم العربي، كما في الأدوية الإسلامية المنومة والتي لم تحرم بنفس طريقة الكحول. في القرن السابع إكتشفت الثقافات الإسلامية غرب أسيا بأن التأثيرات المخدرة والطبية القوية يمكن الحصول عليها بتدخين عصائر الخشخاش. إن تاريخ إستعمال الخشخاش كان حديثا نسبيا في جنوب أسيا، التجارة العربية والتوسع الإسلامى يفترض أنها قدمت معرفة عن الأفيون كمخدر إلى شبه القارة الهندية في القرن الثاني عشر، تظهر السجلات الأولي لزراعة الأفيون في القرن الخامس عشر وتعود إلى مالاوا Malwa كمركز إنتاج، وتدل الكلمات *ahiphena* و Hindi *afin* وهي مشتقة من الكلمة العربية ofyun والتي تدل على الأفيون opium.

بالنسبة للتأثير الأوربي حيث كان للأوربيين تأثير هام على مستقبل الخشخاش في الهند، وبحلول القرن السادس عشر لاحظ البرتغاليون أن الأفيون كان مجال التجارة من الهند، وحمل التجار البرتغاليون الأفيون الهندى خلال Macao إلى الصين، أدخل الهولنديون الآن تدخين الأفيون مع أنابيب التبغ إلى الصينيين. وتحت إمبراطورية Mughal نما الخشخاش على نطاق واسع وأصبح مجال مهم في التجارة مع الصين

وبلدان شرقية أخري، إشتق الأفيون النقي Fine opium من الخشخاش المنزرع في السهول الخصبة لـ Ganges. كانت المخدرات مفضلة لأباطرة موغال Mughal، وبنهاية القرن السادس عشر كان الأفيون إحتكار الدولة، وبهبوط Mughals فقدت الولاية قبضتها على إحتكار إنتاج وبيع الأفيون وأصبح بيع الأفيون تحت سيطرة التجار في Patna. وفي عام ١٧٥٧ كان لدى شركة الهند الشرقية البريطانية والتي إفترضت المسئولية لمجموعة العائدات في البنغال وبيهار Bengal and Bihar والتي سيطرت على هذا الإحتكار، وفي عام ١٧٧٣ جلب الحاكم العام Warren Hastings كل تجارة الأفيون تحت سيطرة الحكومة.

أخفقت الحكومة الأفغانية في أفغانستان في إستئصال نبات الخشخاش بشكل كبير والتي أصبحت في السنوات الأخيرة أكبر منتج عالمي للمادة الخام للهيروين طبقا لتقرير الأمم المتحدة.

٤ـ الكوكايين :

أوضح تقرير الأمم المتحدة عام ٢٠٠٦م أن إستعمال الكوكايين يصل إلى مستويات خطيرة في أوربا الغربية، وأن إستهلاك الميرجوانا المخدر المحظور إستعماله يستعمل على نحو واسع. ترجع نسب الهبوط في زراعة أفيون الخشخاش إلى الإستقطاعات في دول المنشأ الثلاثة الرئيسية للأفيون المحظور وهي أفغانستان ومينامار ولاووس Afghanistan, Myanmar and Laos، علما بأن الأفيون هو المكون الرئيسي للهيروين، فلقد إنخفضت في عام ٢٠٠٥م زراعات أفيون الخشخاش في أفغانستان لأول مرة منذ عام ٢٠٠١م وهذه الدولة تمثل ٨٩٪ من إنتاج الأفيون على مستوى العالم. يستعمل نبات الكوكا في عمل الكوكايين، ولقد زادت مساحات نبات الكوكا المنزرعة في كولومبيا على الرغم من جهود الولايات المتحدة منذ عام ٢٠٠٠ في إستئصاله. وتمثل كولومبيا ٥٤٪ من زراعات الكوكا coca cultivation عالميا يتبعها بيرو Peru (٣٠ ٪) ثم بوليفيا Bolivia (١٦ ٪)، فمعظم الكوكايين يستعمله الأمريكان خاصة في أمريكا الشمالية والتي بها يوجد ٦,٥ مليون مستخدم، بينما يوجد بأوربا ٣,٥ مليون مستخدم بما يمثل ٢٦٪ مستخدم للكوكايين على مستوى العالم من القارة الأوربية يتركز

تواجدهم في وسط وغرب القارة الأوربية. تزيد نسب الإنتشار السنوية عن ٢٪ وقد تم تقرير ذلك في أسبانيا والمملكة المتحدة.

٥. الصناعة العالمية للمورفين :

الجدول التالي (جدول ١٢) يوضح الصناعة العالمية للمورفين الخام في عام ١٩٥٨.

جدول ١٢. الصناعة العالمية للمورفين الخام في عام ١٩٥٨.

الدولة	المورفين المصنع	
	النسبة من الإنتاج العالمي	الكمية بالكيلو جرام
الصناعة العالمية الكلية تتضمن	100	111,854
الولايات المتحدة الأمريكية	15.6	17,477
المملكة المتحدة	15.6	17,393
دول الإتحاد السوفيتي السابق	14.2	15,826
جمهورية ألمانيا الإتحادية	11.9	13,271
فرنسا	8.3	9,300
جمهورية المجر الشعبية	6.7	7,479
هولندا	5.0	5,594
اليابان	3.2	3,566
بلجيكا	3.0	3,376
جمهورية بولندا الشعبية	2.5	2,743
إيطاليا	2.1	2,354
الجمهورية التشيكوسلوفاكية	1.3	1,470
الأرجنتين	1.3	1,437

استخدام الوراثة في تحسين الصفات الطبية للنباتات المخدرة :

تستخدم طرق التربية التقليدية للنبات والتي يمكن أن تحسن من الصفات المحصولية والطبية للنباتات المخدرة، كما تستخدم أيضا بتوسع طرق الإنتخاب المبنى على علامات وراثية جزيئية molecular marker assisted selection، كما يوجد تقدم معنوى في استخدام زراعة الأنسجة والتحول الوراثي لإحداث تحورات في مسارات التخليق الحيوي لنواتج تمثيل غذائي مستهدفة بالنسبة للمواد الفعالة التي تحتويها النباتات المخدرة بغرض إستخدامها في الأغراض الطبية، فلقد قدرت منظمة الصحة العالمية أن أكثر من ٨٠٪ من سكان الدول النامية يعتمدون أساسا في العناية الصحية على ٨٠٪ من النباتات الطبية، ومع زيادة معدلات استخدام النباتات الطبية في الدول النامية فإن حوالي ٢٥٪ من سكان المملكة المتحدة يعتمدون على النباتات الطبية، وتقريبا ثلثي الـ ٥٠,٠٠٠ نوع مختلف من النباتات الطبية تم جمعها من النباتات البرية، وفي أوربا يتم زراعة حوالي ١٠٪ من الكمية التي تستخدم على النطاق التجاري .

أجريت بالهند دراسات لإنتخاب سلالات كالس متحمل لـ 3-fluorotyrosine في إثنين من زراعات أفيون الخشخاش *Papaver somniferum* L. مع إعادة إكثار النباتات من خلال تكاثر الأجنة الجسمية somatic embryogenesis، وفي هذه الدراسة تم عزل ست سلالات كالس مختلفين تحدث بهم تعبيرات مختلفة في تحمل 3-fluorotyrosine من صنفين من أفيون الخشخاش هما Sanchita، Shweta. تمت المحافظة على الصفة المنتخبة في غياب وفي وجود ضغط الإنتخاب الثابت والإجهاد المناظر، أظهرت خصائص النمو للأنواع المنتخبة أن السلالات التي تمتلك تحمل للمستوى الأقل من المميت من لـ 3-fluorotyrosine وهو ١٥٠ — ٢٠٠ مولر كانت لها دليل نمو يقارن بذلك الموجود في الأنواع البرية. أحد السلالات وهو Shw L-200 أظهر تحمله في بناء القدرة على تحمل مستويات 3-fluorotyrosine بشكل تدريجي حتى المستوى فوق القاتل وهو ٢٥٠ مولر من مادة 3-fluorotyrosine. في وجود النظير الإجهادي أظهرت كل السلالات المنتخبة من ١,٥ — ٢ زيادة في محتواها من الأحماض الأمينية الحرة، وقد أظهرت السلالة المنتخبة Shw L-250 ٤,٥ زيادة في

التيروسين الحر تحت إجهاد مادة 3FT والتي يوجد بها زيادة ٣ مرات عن السلالة البرية المحفوظة في بيئة خالية من الإجهاد، أظهرت أوراق النباتات المتكاثرة من السلالات المنتخبة القدرة على تكوين الكالس في بيئة الإجهاد المحتوية على 3FT بما يعنى ثبات على مستوى كل النباتات التي تحمل الصفة المنتخبة، وهناك إستغلال كبير في منتجات التمثيل الغذائي للنباتات المخدرة في الأغراض الصيدلية من حيث النكهة والعطر والألوان ومستحضرات التجميل. نباتات أفيون الخشخاش *P. somniferum* هي المصدر الرئيسي للعديد من أشباه القلويدات الهامة مثل morphine, codeine, thebaine, noscopine, papaverine, cordaline, protopine and sangunarine وتتراوح طبيعة فعل العقاقير من أشباه القلويدات من مواد مسكنة إلى النشاط الميكروبي المضاد. المادة 3-fluorotyrosine هي عبارة عن مشابه التيروسين.

الحرب البيولوجية على المخدرات :

قامت الحكومة الأمريكية في الأعوام الماضية بتدعيم الباحثين لتخليق فطريات يمكن أن تحطم النباتات المخدرة التي تتضمن marijuana (*Cannabis* species)، ولقد تم عمل هندسة وراثية للفطريات بغرض إستخدامها في تدمير النباتات المخدرة، وكانت الخلافات تحيط بهذا الحل الجديد للحرب البيولوجية على المخدرات. وكانت تتضمن أخلاقيات إبادة هذا النوع المنزرع والذي إحتل الأدوار المركزية في الثقافة الإنسانية لآلاف السنوات، وعملية إستيراد الفطر الأجنبي إلى البيئة الجديدة كانت مشحونة بالمخاطر البيئية المتقلبة وللأسباب المرضية الغريبة التي يمكن أن تنتشر من أهدافهم المقصودة إلى الكائنات الحية الأخري. تهاجم كل المسببات المرضية المعروفة للميرجوانا نبات القنب أيضا، من المحتمل أن يترتب علي عملية إبادة النباتات المخدرة فناء نباتات الألياف الثمينة ومحاصيل البذور الزيتية. فالفطريات المهندسة وراثيا ستكون غير ثابتة وراثيا وسيحدث لها معدل طفور سريع، فالفطريات التي يوجد بها تقنيات التطويع الجيني recombinant DNA ربما تتكاثر أو تتزاوج مع الفطريات المتوطنة وتخلق سلالات مرضية جديدة تعرف بالسلالات المرضية المعدلة وراثيا transgenic pathogens، ومن لحظة انتشار وتحرر هذه المسببات المرضية في

البيئة فإنه لا يمكن تذكرها، وباختصار نتفق على أن الأبحاث التي تتضمن الحرب على المخدرات بإنتاج مسببات مرضية معدلة وراثيا للميرجوانا يكون الإستعمال الخاطيء فيها للتكنولوجيا الحيوية خطر كبير ويدعو إلى تعليق فوري.

رصد الكونجرس الأمريكي حديثا ٣٦ مليون دولار لإيجاد حل جديد للحرب على المخدرات، وهذا الحل الجديد هو مهاجمة النباتات المخدرة في مصدرها، ولقد أفاد الباحثون الأمريكان بأنه يمكن إزالة النباتات المخدرة باستخدام الفطريات المرضة لهذه النباتات، وأن الفطريات المهندسة وراثيا لمهاجمة النباتات المخدرة يمكن أن تقتل فقط نباتات الكوكايين من أنواع *Erythoxylum* species، أفيون الخشخاش *Papaver* species، والميرجوانا *Cannabis* species. فعملية تكوين مسببات مرضية تهاجم نباتات الكوكايين والأفيون قد بدأت منذ عدة سنوات، ولكن الإعتمادات المالية السابقة لها كانت صغيرة نسبيا، رصدت لها الحكومة الأمريكية في عام ١٩٩٨ مبلغ ٢,٥٨ مليون دولار، وتضمن هذا البرنامج الآن دخول نبات الميرجوانا مما أدى إلى تحول الميزانية العشرية المرصودة لهذا البرنامج في الحرب على المخدرات إلى اليمين. فالحروب الفطرية للحرب ضد المخدرات ليست بالجديدة، فملايين الدولارات أرسلت على مستوى العالم عام ١٩٧٠ لدعم البحوث على الفطريات التي سوف تهاجم نباتات الكوكايين والخشخاش والميرجوانا. فلقد بدأت التجارب على الفطريات التي تسيطر على النباتات في نهاية عام ١٩٦٠، ولقد كانت الأهداف الأساسية لهذه التجارب هي إبادة الأعشاب الزراعية الضارة والتي كانت قد إستوردت عرضيا من منطقة واحدة من العالم إلى منطقة أخري حيث أصبحت هذه الأعشاب في المنطقة الأخرى الجديدة أكثر عدوانية وذلك لغياب أعدائها الطبيعية في المنطقة الجديدة في أغلب الأحيان، ولذلك فإن الإستراتيجية الكلاسيكية للسيطرة البيولوجية على الأعشاب الضارة تتضمن إستيراد الأعداء الطبيعية من المجاميع المتوطنة، السيطرة البيولوجية الكلاسيكية تتمتع عموما بالموافقة العريضة وتستخدم هذه الإستراتيجية عموما في الزراعة العضوية. ولقد تأسست السيطرة البيولوجية الكلاسيكية على نبات الميرجوانا بواسطة السيد / Arthur McCain في عام ١٩٧٠ وهو أستاذ في جامعة كاليفورنيا بالولايات المتحدة ببركلي والذي إقترح أن الإدخال المضبوط للفطر المسبب للمرض في منطقة معينة،

وبينما هو لن يكون له تأثير كبير في السنة الأولي، فإنه خلال عدة سنوات سينتشر في كافة أنحاء المنطقة معطيا نتائج مدمرة. فالسيطرة البيولوجية على الأعشاب أدت إلى خفض نسبة الأعشاب الضارة بدرجة ملحوظة، فعملية الخفض بدون الإستئصال ليست مقبولة بالنسبة لمعظم الأعشاب الزراعية، ولكنها تكون غير مقبولة بالنسبة لصفر تحمل zero tolerance في السيطرة على النباتات المخدرة والتي يتطلب العمل الإستئصال الكامل للمحصول. مع الأمل لتحسين التخصص العائلي وسمية المسببات المرضية الفطرية فإن الباحثين تحولوا الآن إلى استخدام الهندسة الوراثية باستخدام الكائنات المعدلة وراثيا والتي أخذت نوع جديد من الإهتمام، ولقد وجد المهندسون الوراثيون حديثا مسبب مرضي للكوكايين هو *Fusarium oxysporum* f. sp. *Erythroxli* والذي تم إنتخابه لإستئصال الكوكايين بسبب أنه تسبب في أوبئة طبيعية في بيرو وفي مزرعة كوكا كولا في كيوي Coca-cola plantation on Kauai، ومن المعروف جيدا أن فطر *Fusarium oxysporum* مهندس حيويا bioengineers ولقد نجح الباحثون السابقون في حقن جينات السموم في أنواع هذا الفطر، وأصبحت أنواع الفيوزاريوم تنتج أنواع من السموم الناتجة عن التمثيل الغذائي تعرف بـ trichothecenes والتي إكتسبت بعضا من السمعة السيئة لإستعمالها المزعوم في الحرب الحيوية المعروفة بالمطر الأصفر yellow rain، ومن المعروف أن فطر *F. oxysporum* يسبب عدوى جهازية في الإنسان. ولقد أوضحت التجارب أن جينوم الفطر المعدل وراثيا غير مستقر ويحدث له طفور بمعدل سريع وقد أثبتت التجارب أن فطر *F. oxysporum* حدث له طفور سريع لمحتواه من transgenic DNA، والأكثر من ذلك هو أن هذا الفطر يحدث له تزاوج من خلال الدورة شبة الجنسية parasexual coupling وحوالي ٥٪ من تركيبته الوراثية تتكون من عناصر متنقلة transposons وهي التي تعمل على تحريك قطع صغيرة من المادة الوراثية moveable pieces of DNA، فالدورة شبه الجنسية والعناصر المتنقلة النشطة سوف تيسر من إنتقال المادة الوراثية المعدلة recombinant DNA إلى الفطريات المتنقلة ويحتمل أن تعمل على خلق سلالات جديدة من الفطريات المعدية. النوع الأخر من الفطريات الذي يقوم بقتل الميرجوانا marijuana هو *F. oxysporum* f. sp. *Cannabis* ويعرف عنه بالمبيد الفطري للميرجوانا marijuana

mycoherbicide وقد عزل هذا الفطر أساسا من زراعات القنب hemp cultivars في إيطاليا بواسطة الباحثون الذين كانوا يعتقدون بأن مرض الذبول wilt disease ومسببه المرضي لم يوصف من قبل وذلك في عام ١٩٦٢. وقد أوضحت كل الدراسات أن مرض ذبول القنب يرجع إلى *Fusarium oxysporum* f. sp. *Vasinfectum* وهذا الفطر يتطابق مورفولوجيا مع *F. oxysporum* f. sp. *Cannabis* وله مدى عوائلي واسع على القطن والفول السوداني والبرسيم وفول الصويا والقهوة ونباتات التبغ والعديد من النباتات الأخري. قام ضباط الشرطة الصينيون في ٢٦ يونيو ٢٠٠٦م بحرق خشخاش الأفيون opium poppies لإحياء اليوم الدولي ضد الإفراط في المخدرات والتهريب وويوضح ذلك الشكل رقم (٧٩).



شكل رقم ٧٩. يوضح ضباط الشرطة الصينيون وهم يقومون بحرق خشخاش الأفيون

أصبح إستعمال المخدرات في الصين منتشر بشكل شعبي في عام ١٩٨٠ بعد الإصلاحات الإقتصادية والإجتماعية التي رفعت الدخول. ولقد إنخفضت زراعات الأفيون العالمية بنسبة ٢٢٪ في عام ٢٠٠٥م نتيجة للحرب على المخدرات.

الحرب على الأفيون :

في أواخر القرن الثامن عشر كانت شركة الهند الشرقية البريطانية توسع دائرة نفوذها في الهند وتنظر لتصليح ميزان بريطانيا التجاري الغير مناسب مع الصين، ولقد أصبح الصينيين مدمنيين لإستهلاك الأفيون، وقد منعت المحكمة الإمبراطورية إستعماله وإستيراده ومع ذلك ما زالت الكميات الكبيرة تهرب إلى البلاد (الهند). وقد كانت الهند إقتصادا غنى بالقطن والحرير الطبيعي وتصدر المنتجات الزراعية مثل قصب السكر والأفيون، وأعطتها إمبراطورية موغال إطار مستقر للتجارة. ولتسهيل التصدير المربح إلى الصين وإستيراد رخيص إلى بريطانيا تم إعطاء مناطق واسعة من الأرض لزراعة الخشخاش، وبحلول عام ١٧٩٠ كان لدى شركة الهند الشرقية إحتكار لتجارة الأفيون، وإنحصر نمو الخشخاش في ثلاث مراكز في الغالب هي Patna Opium from Bihar, Benaras Opium from Uttar Pradesh and Malwa Opium from central India. حاولت السلطات الصينية قمع تهريب الأفيون التي كانت تضعف البلاد وتعكس ميزانها التجاري المناسب سابقا وأثارت مصادرتهم وتدميرهم للأفيون الغير شرعى حرب الأفيون الأولي في عام ١٨٣٩. وقد هزمت السفن الحربية البريطانية الصينيون الذين وقعوا معاهدة Nanking لدفع ضمان ضخم وترك هونج كونج للبريطانيين، ووقعت حرب الأفيون الثانية في عام ١٨٥٦ عندما إشترك الفرنسيون والبريطانيون في جلب الصينيين لإستيراد الأفيون من الصين وحتى عام ١٩١٠ لم توقف تجارة الأفيون بين الصين والهند.

والخلاصة هي أن الميرجوانا هو واحد من أقدم النباتات المنزرعة وهو نبات عشبي حولي أوراقه مركبة، يمكنه أن ينمو حتى يصل طوله إلى ستة أمتار، النبات ثنائي المسكن حيث توجد الأزهار المذكرة على نبات والأزهار المؤنثة على نبات أخر منفصل، موطنه الأصلي هو وسط آسيا ولكنه ينتشر كحشيشة أو كنبات منزرع في كل المناطق الإستوائية المعتدلة والجافة. المكون النشط الرئيسي في الميرجوانا هو delta-9-tetrahydocannabinol (THC). وهذه المادة تمثل عادة ٣ — ٤ ٪ من الوزن الجاف لهذا العشب المخدر، تحت ظروف الزراعة المركزة تحتوى على ١٥ — ٢٠ ٪ من المادة الفعالة THC، تدخين الميرجوانا يعمل على توصيل المادة الفعالة THC بسرعة إلى مخ

المدخن، وقد تم منع الإستعمال الطبي للميرجوانا لكونها مصنفة كمخدر خطر. المرحلة الحادة لتسمم الناس بالميرجوانا والتي أصبحت محيرة هى عندما فقدوا الإحساس بالوقت ووجدوا صعوبة في الحفاظ على المحادثة المتماسكة، وبعد الجرعة الكبيرة أصبحوا يواجهون الهلوسة والأوهام. في هذه الحالة من التسمم الحاد أصبحوا غير قادرين على أي عمل له طلبات ثقافية ولا يجب أن يقودوا طائرة أو يقوموا بتشغيل مكائن معقدة، والمخدر يضعف جهاز المناعة في الجسم ويجعل الناس أقل مقاومة للإصابات الميكروبية وقد يتلف الجنين النامى في رحم الأم. يظهر مستعملوا الميرجوانا على المدى الطويل نقص غير ملحوظ في وظيفة المخ الأعلي خصوصا الإضرابات في الوظائف التنفيذية للمخ والقدرة على تذكر الأحداث الأخيرة وترتيب إستعمال هذه المعلومات للتخطيط، مخدر الميرجوانا يتسبب في أضرار ثابتة بالمخ. الأفيون هو عبارة عن راتنج مخدر ينتج عن أفيون الخشخاش، يحتوى على ١٦٪ مورفين ومخدر شبه قلوى، يحتوى الأفيون على المركبات المخدرة التالية: morphine, codeine, noscapine, papaverine, and thebaine، ومنها تستخدم كل مركبات thebaine كمسكنات علاجية لتخفيض الألام بدون أي أضرار. توجد في المراجع الصينية مراجع مبكرة لإستخدامه في الأغراض الطبية، حيث لوحظ أن الجراح الصيني الماهر Chinese surgeon Hua هو واحد من ثلاثة مماليك (٢٢٠ — ٢٦٤ بعد الميلاد) إستعمل تحضيرات الأفيون والحشيش الهندي لمرضاه عن طريق الإبتلاع قبل المرور بالجراحة الرئيسية، وبحلول عام ١٨٥٠ وصفت كل القلويدات النقية بالنسبة لتحضيرات الأفيون الخام لإغاثة الألم والسعال والإسهال. يوجد تقدم معنوى في استخدام زراعة الأنسجة والتحول الوراثي والتي يمكن أن تحسن من الصفات المحصولية والطبية للنباتات المخدرة، لإحداث تحورات في مسارات التخليق الحيوي لنواتج تمثيل غذائي مستهدفة بالنسبة للمواد الفعالة التي تحتويها النباتات المخدرة بغرض إستخدامها في الأغراض الطبية، ويجب أن يتم ذلك تحت الرقابة الأمنية الصارمة والتصريح الأمني المسبق لإجراء مثل هذه التجارب على النباتات المخدرة الغير مصرح قانونا بزراعتها. لقد تم إنتاج فطريات مهندسة وراثيا بغرض إستخدامها في تدمير النباتات المخدرة، وهذا الحل الجديد هو مهاجمة النباتات المخدرة في مصدرها، ولقد أفاد الباحثون

الأمريكان بأنه يمكن إزالة النباتات المخدرة باستخدام الفطريات المرضة لهذه النباتات، والفطريات المهندسة وراثيا لمهاجمة النباتات المخدرة يمكن أن تقتل فقط النباتات المخدرة مثل: نباتات الكوكايين من أنواع *Erythoxylum* species، أفيون الخشخاش *Papaver* species، والميرجوانا *Cannabis* species. ولقد كانت الأهداف الأساسية لهذه التجارب هي إبادة الأعشاب الزراعية الضارة والتي كانت قد إستوردت عرضيا من منطقة واحدة من العالم إلى منطقة أخري حيث أصبحت هذه الأعشاب في المنطقة الأخرى الجديدة أكثر عدوانية وذلك لغياب أعدائها الطبيعية في المنطقة الجديدة في أغلب الأحيان، ولذلك فإن الإستراتيجية الكلاسيكية للسيطرة البيولوجية على الأعشاب الضارة تتضمن إستيراد الأعداء الطبيعية من المجاميع المتوطنة، السيطرة البيولوجية الكلاسيكية تتمتع عموما بالموافقة العريضة وتستخدم هذه الإستراتيجية عموما في الزراعة العضوية.

المراجع والمصادر العلمية

1- Appendino G, Gibbons S, Giana A, Pagani A, Grassi G, Stavri M, Smith E, Rahman MM. 2008. Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study. *J Nat Prod*, 71: 1427 – 1430.

2- Ashton CH, Moore PB, Gallagher P et al. , 2005. Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *Journal of Psychopharmacology*, 19: 293-300.

3- Bajaj, Y.P.S. M. Furmanowa and O. Olszowska. , 1988. Biotechnology of the micropriopagation of Medicinal and Aromatic Plants. In Biotechnology in Agriculture and Forestry. Vol.4. Medicinal and Aromatic Plants I(ed.). Y.P.S. Bajaj, Springer-Verlag, Berlin.

4- Booker, N. L. and W. Bruckart 1996. "Genetically engineered fungi in agriculture" in Levin, M. A. and E. Israeli [Eds.] *Engineered Organisms in Environmental Settings* CRC Press, Boca Raton, FL:149-163.

5- Booker, N. L. and W. Bruckart 1996. "Genetically engineered fungi in agriculture" in Levin, M. A. and E. Israeli [Eds.] *Engineered Organisms in Environmental Settings* CRC Press, Boca Raton, FL:149-163.

6- Chomchalow, N and O. Sahavacharin 1981. The role of tissue culture in the development of medicinal plants and spices. Proc. COSTED Symp. on Tissue Culture of Economically Important Plants.

7- Fellner J. *Punishment and Prejudice. 2000. Racial Disparities in the War on Drugs.* New York, NY: Human Rights Watch.

8- Haq, N. , 1993. Breeding and improvement of medicinal and aromatic plants. Medicinal and Aromatic Plants in Asia (eds.) N. Chomchalow and H. V. Henle RAPA Pub.No: 19/93.

9- Inciardi, James A. , 1992. *The War on Drugs II.* Mayfield Publishing Company. p. 42.

10- Kistler, H. C. *et al.* 1998. Systematic numbering of vegetative compatibility groups in the plant pathogenic fungus *Fusarium oxysporum. Phytopathology* 88:30-32.

11- Lentz, P. L., B. R. Lipscomb and D. F. Farr 1975. Fungi and diseases of *Erythroxylon. Phytologia* 30:350-367.

12- Leweke FM, Koethe D, Gerth CW et al. , 2005. Cannabidiol as an antipsychotic: a double-blind, controlled clinical trial on cannabidiol *vs* amisulpride in acute schizophrenics. *2005 Symposium on the Cannabinoids*, Burlington, Vermont, International Cannabinoid Research Society.

13- McCain, A. H. and C. Noviello 1985. Biological control of *Cannabis sativa. Proceedings, 6th International Symposium on Biological Control of Weeds*:635-642.

14- McCain, A. H. and C. Noviello , 1985. Biological control of *Cannabis sativa. Proceedings, 6th International Symposium on Biological Control of Weeds*:635-642.

15- McPartland, J. M. 1983. Fungal pathogens of *Cannabis sativa* in Illinois. *Phytopathology* 72:797.

16- McPartland, J. M. and M. A. Cubeta , 1997. New species, combinations, host associations and location records of fungi associated with hemp (*Cannabis sativa*). *Mycological Research* 101:853-857.

17- McPartland, J. M. and P. L. Pruitt , 1997. Medical marijuana and its use by immunosuppressed individuals. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 3(3):39-45.

18- Mikuriya TH , 1969. Marijuana in medicine: past, present and future. *California Medicine*, 110: 34 – 40.

19- Official Records of the United Nations Conference for the Adoption of a Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Vienna, 25 November-20 December 1988, vol. 1 (United Nations publication, Sales No. E.94.X1.5).

20- Onaivi ES, Green MR & Martin BR , 1990. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 253: 1002 – 1009.

21- Report of the International Conference on Drug Abuse and Illicit Trafficking, Vienna, 17-26 June 1987 (United Nations publication, Sales No. E. 87.I. 1 8), chap. I, sect. A.

22- Sands, D. C., *et al.* 1997. Characterization of a vascular wilt of *Erythroxylon coca* caused by *Fusarium oxysporum* f. sp. *erythroxyli* forma specialis nova. *Plant Disease* 81:501-504.

23- Smith R. The war on drugs. BMJ. 1995 Dec 23;311(7021):1655–1656.

24- Turner, C. E. 1985. "Conflicting interests and biological control of weeds," in *Proceedings 6th International Symposium Biological Control of Weeds*: 203-225.

25- Walters JP. 2003. *National Drug Control Strategy: FY 2004 Budget Summary.* Washington, DC: The White House.

26- Wink M. 1988. Plant breeding: importance of plant secondary metabolites for protection against pathogens and herbivores. *Theor Appl Genet* , 75:225-233.

27- Zubrin, R. 1981. The fungus that destroys pot. *War on Drugs Action Reporter*: June 1981:61-62.

28- Zubrin, R. 1981. The fungus that destroys pot. *War on Drugs Action Reporter*: June 1981:61-62.

مواقع إنترنت

http://en.wikipedia.org/wiki/Cannabis_cultivation

http://www.google.com.eg/search?q=opium+poppies+%2B+Figure&hl=ar&tbo=u&tbm=isch&source=univ&sa=X&ei=CTMRUdWXDYz6sga9lIDACA&ved=0CDEQsAQ&biw=1280&bih=412

http://en.wikipedia.org/wiki/Opium

http://www.iisc.ernet.in/currsci/jan252005/274.pdf

http://en.wikipedia.org/wiki/Morphine#Chemistry

الباب الخامس

الأمراض الفيروسية وعلاقتها بالوراثة



الباب الخامس

الأمراض الفيروسية وعلاقتها بالوراثة

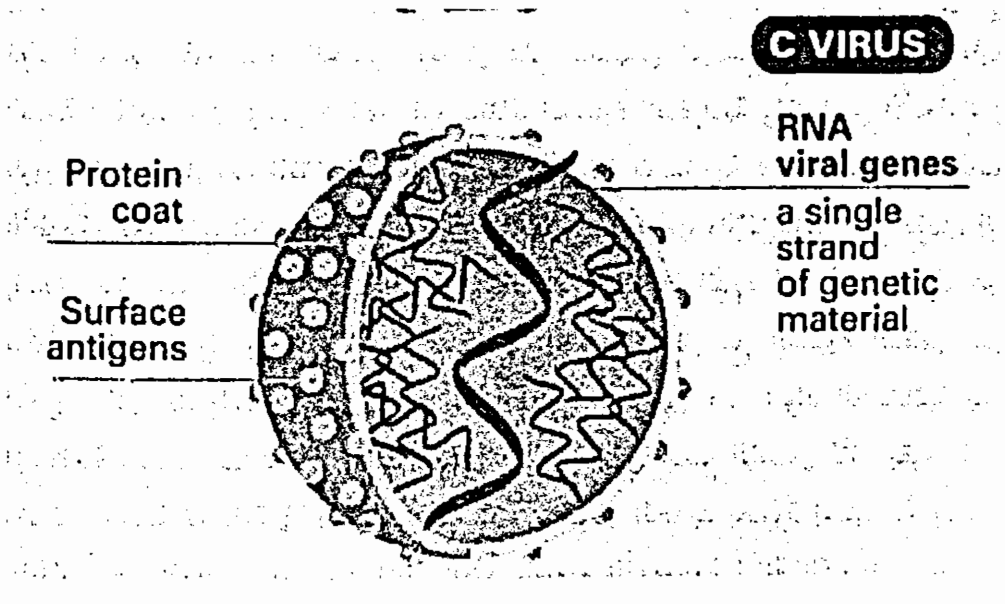
أهمية الكبد في جسم الإنسان :

الكبد هو أكبر عضو في جسم الإنسان، حيث يبلغ وزنه ١,٥ كيلو جرام، ويقع الكبد في أعلى الجهة اليمنى من البطن ويحميه الجزء السفلى من القفص الصدرى، ويقوم الكبد بأكثر من خمسة آلاف وظيفة مهمة لإستمرار الحياة حيث يقوم بإنتاج مواد أساسية تلزم لبناء الجسم، ويعمل على تخليص الجسم من المواد الكيميائية السامة الناتجة عن الإحتراق كما يقوم بإنتاج العصارة الصفراوية ونقلها إلى الأمعاء عن طريق القنوات المرارية المنتشرة فيها، وتعمل العصارة الصفراوية على المساعدة في هضم الأطعمة، كما ينتج الكبد العديد من البروتينات.والهرمونات والإنزيمات التي تؤدى إلى إنتظام عمل جسم الإنسان وكذلك المواد الضرورية لتجلط الدم، كما أنه مسئول عن تمثيل الكوليسترول وإنتظام نسبة السكر في الدم والتعامل مع الغالبية العظمى من الأدوية التي يتناولها الإنسان وذلك لتخليص الجسم من هذه المواد الكيميائية بعد الإستفادة منها، وبذلك يعد الكبد عضو حيوى هام في جسم الإنسان لأنه يقوم بآداء وظائف حيوية مختلفة في الجسم، كما يقوم بتخزين الحديد بصورة إحتياطية وكذلك الفيتامينات والمعادن، ويتضمن إزالة الكبد للسموم الكيميائية إزالة الكحول، النبيذ، البيرة، العقاقير، كما يعمل على تحويل الأطعمة التي نتناولها إلى طاقة تخزن وإلى مواد كيميائية مفيدة في الحياة والنمو، كما يقوم بتصنيع الدم وعوامل تجلطه التي تساعد على تخثر الدم، كما يقوم بتصنيع أنواع جديدة من البروتينات تعمل على إزالة السموم الموجودة في الهواء والعوادم والدخان والكيماويات التي يتعرض لها الإنسان.

التهاب الكبد Hepatitis :

تعد إلتهابات الكبد الفيروسية من أخطر الأمراض التي تصيب كبد الإنسان، وعندما يصيب الفيروس خلايا الكبد فإن الخلية الكبدية لا تستطيع القيام بوظائفها وعليه تقوم الخلايا السليمة المتبقية بعمل الجزء الأكبر من الوظائف المطلوبة ولذلك تتأثر سلبا

جميع وظائف الجسم بهذا الإلتهاب. وليست الإلتهابات الكبدية قاصرة على الفيروسات، فهناك الأدوية التي يمكن أن تسبب الإلتهابات المناعية، وعند إستمرار الإلتهاب لأكثر من ستة أشهر يعرف هذا النوع بالإلتهاب المزمن Chronic Hepatitis. والشكل التالى يوضح تركيب فيرس سي الذي يسبب مرض إلتهاب الكبدى الوبائى (شكل ٨٠)، وهو فيروس مادته الوراثية RNA مغلف بغلاف بروتيني.

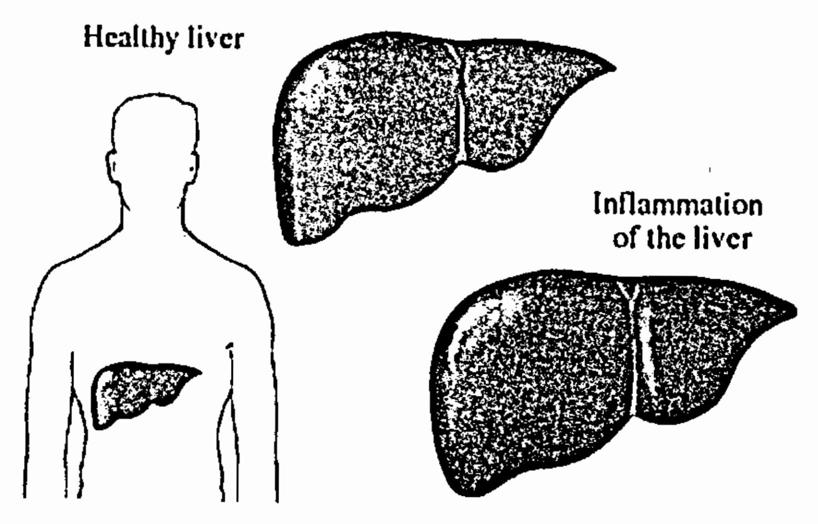


شكل رقم ٨٠. تركيب فيروس سي.

أعراض الإلتهاب الكبدى:

الأعراض التي تنتج عن إلتهابات الكبد الفيروسية مختلفة ومتغيرة وهذا يختلف على كون هذه الإلتهابات الفيروسية حادة أو مزمنة، والعدد الأكبر من الإلتهابات الحادة تكون عادة بسيطة لدرجة أن المريض لا يشعر بها ولا تظهر عليه علامات مميزة، وفي بعض الحالات تكون الأعراض مشابهة تماما لأمراض البرد والإنفلونزا والتي تستمر من عدة أيام إلى أسابيع. وينتج إلتهاب الكبد الحاد عن توطن الفيروس في الكبد وتكاثره بصورة سريعة مما ينتج عنه إنتفاخ وتمزق لجدران الخلايا الكبدية مما يعمل على الإنتشار المكثف لخلايا كرات الدم البيضاء في مناطق الكبد المختلفة للحد

من شدة انتشار الفيروس، وعادة ما يستمر هذا الإلتهاب لفترة قصيرة من الزمن وغالبا لا يؤدى هذا الإلتهاب الحاد إلى تلف مزمن كما هو الحال في الإلتهاب الكبدى المزمن، وتتضمن أعراض مرض الإلتهاب الكبدى الحاد الناشيء عن الفيرس سي الأعراض التي تتضمن إلتهاب الكبد، وتشمل أعراضه ما يلي: ألم في المنطقة العلوية اليمنى من البطن وفقدان الشهية، البول الغامق، الإعياء، أحيانا الحمي، فيصبح بذلك الكبد أكبر حجما عن الحجم المعتاد، وربما يحدث نوع من اليرقان يجعل صبغة الجلد والعين لونهما أصفر، إضطراب في الجهاز العصبي تؤدى درجاته الشديدة إلى الغيبوبة الكبدية. وربما يكون مرض الإلتهاب الكبدى حاد أو مزمن، والحالة الحادة من المرض يمكن ان تنحسر بعد حوالى شهرين ونادرا ما تتسبب في الفشل الكبدى، أما الحالة المزمنة من المرض فتتمثل خطورتها في المرض الدائم للكبد وتكون أعراضه مشابهة لأعراض مرض الإلتهاب الكبدى الحاد بالإضافة إلى: إرهاق مزمن، ألم في المفاصل، طفح جلدى، إرتفاع في درجة الحرارة، إضطرابات في الجهازين الهضمى والعصبى. ويمكن القول أن الأعراض المختلفة للكبد لا تعتبر مقياس دقيق لتدهور وظائف الكبد. الشكل التالي (شكل ٨١) يوضح مقارنة بين الكبد الملتهب لأسفل والكبد السليم بأعلى الشكل.



شكل رقم ٨١. مقارنة بين الكبد الطبيعي للإنسان أعلى الشكل، والكبد المصاب أسفل الشكل.

الأنواع المختلفة من فيروسات الإلتهاب الكبدى المعروفة حتى الآن سبعة أنواع يرمز لها بالحروف الأبجدية من A to G، ومن هذه الفيروسات النوع A (Hepatitis A) (وهو يسبب إلتهاب كبدى معدي) ويسبب هذا الفيرس إلتهابا حادا في الكبد لا يتحول مطلقا إلى إلتهاب مزمن، ولذلك فإن الأشخاص المصابين به من الممكن أن يشعروا بأعراض إلتهاب الكبد الحادة لبضعة أيام أو أسابيع ولكن عند شفاؤهم فإن المريض يشفى تماما ولا تبقى عليه أية أعراض جانبية أو إصابة مزمنة في الكبد، علما بأنه في حالات نادرة تتدهور حالة المريض أثناء شدة الإلتهاب لدرجة أنها تؤدى إلى الوفاة. ويعتبر Hepatitis A من أمراض الطفولة وينتقل من شخص لأخر، ويتواجد هذا الفيرس بصورة مكثفة في البراز، ولذلك فإن عدم العناية بالنظافة بعد إستعمال الحمام وعدم غسل الأيدى بصورة جيدة يسبب إنتقال هذا الفيرس من شخص لأخر، كذلك تحضير الطعام عن طريق أشخاص مرضي يعمل على نقل هذا الفيرس في الأطعمة المختلفة وكذلك ينتشر هذا الفيرس في حضانات الأطفال. ومن أهم طرق الوقاية من هذا الفيروس هو الإهتمام بالنظافة الشخصية وخاصة غسل الأيدى بعد إستعمال بيوت الخلاء وكذلك العناية الفائقة عند ملامسة الأطعمة خاصة للعاملين في المطاعم، وبيوت تحضير الطعام، والنظافة وتعقيم حضانات الأطفال، ولقد أنتج طعم خاص بهذا الفيرس عام ١٩٩٥ ينصح المسافرين إلى المناطق الموبوءة بهذا الفيرس بإستخدامه، وكذلك من المهم مستقبلا أن يصبح أحد التطعيمات الضرورية للأطفال، وعند تعرض أي شخص لإلتهاب الكبد A فمن المهم ألا يصاب المريض بالخوف، وفرص إنتقال هذا الفيرس من طفل لأخر في المدرسة قليلة جدا ما عدا في حضانات الأطفال الصغار، وفي هذه الحالات فإن تطعيم هؤلاء الصغار من الممكن أن يقلل من حالات الإصابة بهذا المرض. وعلى كل حال ينصح بعدم استخدام نفس أدوات تناول الطعام.

النوع B (وهو يحدث إلتهاب في السيرم) وفي ٩٥٪ من الحالات يشفى المريض شفاءا تاما وبدون أية مضاعفات جانبية، ويبقى الأقلية منهم وهم ٥٪ يستمر بهم الإلتهاب لفترة أطول من ستة أشهر ويصبح إلتهابا مزمنا، أما بالنسبة للأطفال فإن الغالبية العظمى منهم يصبحون حاملين لهذا الفيرس بصورة مزمنة، وعلى سبيل المثال فإن إصابة الأطفال في بداية عمرهم فإن ٩٠ ٪ منهم يصبحون حاملين للمرض بصورة

مزمنة، وعلى المستوى العالمى فإن الأطفال أكثر عرضة للإصابة بهذا النوع من الإلتهابات الفيروسية حيث ينتقل الفيروس عن طريق الأم أثناء عملية الوضع. ويعتبر هذا النوع من أمراض الإلتهاب الكبدى من الأمراض الممكن تجنبها تماما عن طريق الفحص المبكر أثناء الحمل وتطعيم الأطفال ضد هذا الإلتهاب، وكذلك الأشخاص الذين يتصلون جنسيا بأكثر من شريك أو شريك يحمل Hepatitis B. وينتقل الفيرس B عبر عدة طرق مختلفة وليس عن طريق الأغذية، حيث ينتقل عن طريق نقل الدم الملوث، أو التعرض لإفرازات الجسم حيث أنه من المؤكد تواجد الفيرس في جميع إفرازات الجسم المختلفة ونتيجة لذلك ينتقل الفيرس بين مدمنى المخدرات الذين يشتركون في إبر الحقن، وكذلك يعد عمل الوشم أو ثقب أجزاء من الجسم بأدوات ملوثة وغير معقمة من وسائل العدوى بالفيرس، ويعد الإتصال الجنسى طريقا أخر لنقل فيرس Hepatitis B وعليه فإن الأمهات الحاملات للفيرس يقمن بنقل الفيرس المذكور إلى الأطفال حديثي الولادة. ويعتبر Hepatitis B من الأمراض الممكن تجنبها عن طريق الفحص المبكر أثناء الحمل وتطعيم الأطفال ضد هذا الإلتهاب.

النوع C (كان يسمى سابقا على أنه لا هو الإلتهاب الفيرسي A ولا هو الإلتهاب الفيرسي B) ويحدث هذا المرض في غالبية المرضى في مرحلة الشباب، وهو يختلف عن الإلتهاب الكبدى B في أنه لا يتعرض لمقاومة تذكر من جهاز المناعة عند المريض بسبب أن الفيرس يغير من شكله ولذا فإنه يتمكن من الهرب من جهاز المناعة، ولذا يصبح الفرد المصاب بهذا الفيرس مريض مرضا مزمنا عند الغالبية العظمى من المرضي، وفي الحقيقة ٨٥٪ من المرضى الذين تعرضوا لإلتهاب الكبد C سوف يكونوا حاملين للمرض بصورة مزمنة. وهذا النوع لا يزال مشكلة تواجه الأطباء حيث أنه لا يوجد له تطعيم خاص به في الوقت الحالى، ومن الممكن تقليل إحتمالات الإصابة بهذا الفيرس عن طريق عدم استخدام الأدوات الملوثة مثل الإبر، الوشم، الثقب بأدوات غير نظيفة، وكذلك عدم معاشرة الأشخاص الحاملين لهذا المرض. ينتقل Hepatitis C عن طريق إفرازات الجسم، إبر الحقن بين الاشخاص وتوجد بعض الدلائل العلمية على إنتقال هذا الفيرس عن طريق الإتصال الجنسي ولكن تعد هذه الوسيلة نادرة وأنها ليست من الوسائل المهمة لإنتشار الفيرس C، كذلك إنتقال الفيروس من الأم إلى أطفالها غير مؤكد في الوقت الحالى ولا يحدث كما هو الحال في الفيروس Hepatitis B.

النوع D (الإلتهاب الكبدى من النوع دلتا) يعتبر هذا الفيرس غريبا حيث أنه يسبب إلتهاب كبدى فقط عند المرضى المصابين بالإلتهاب الكبدى B، وعليه يمكن القول بأن الفيرس D يتطفل على الفيرس B ومن الممكن أن يتحول الإلتهاب B المزمن إلى إلتهاب شديد ومحطم للكبد بسبب الإلتهاب D.

أما الإلتهابات الثلاثة E , F , G فهى إلتهابات نادرة الحدوث في المرضى، و النوع E (الفيرس الذي ينتقل من خلال غائط شخص مصاب) ، النوع cryptogenic (لا هو A، ولا هو B ولا هو C) ، النوع G (وهو الفيرس الذي ينتقل من خلال منتجات الدم المصابة)، ولقد تم إكتشاف معظم الفيروسات المسببة لمرض الإلتهاب الكبدى ولكنها ربما تكون أقل شيوعا. كما توجد فيروسات أخرى مثل المسببة للحمى الصفراء، Epstein – barry virus، Cytomegalovirus وكذلك الطفيليات والبكتيريا يمكن أن تسبب مرض الإلتهاب الكبدى كتأثيرات ثانوية لها، أما الأنواع الأخرى من الإلتهابات الكبدية غير الفيروسية هي أمراض المناعة الذاتية والتي فيها يهاجم الجسم نفسه بنفسه Autoimmune، Wilson's disease Hemochromatosis , الإلتهابات الكحولية.

أما فيرس الإلتهاب الكبدى سي Hepatitis C virus والذي يرمز له بالرمز HVC هو عبارة عن أحد أشكال الإلتهابات الكبدية المتسببة عن الفيرس سي الذي يحتوى على المادة الوراثية RNA، ويعد مرض الإلتهاب الكبدى سي من أغلب حالات أمراض الإلتهابات الكبدية والتي كان يشار إليها سابقا على أنها Non – A , non B hepatitis. فلقد تم تعريف ووصف فيرس الإلتهاب الكبدى سي لأول مرة في عام ١٩٨٧ وفي عام ١٩٩٠ أصبح إختبار التعرف على الفيرس المسبب لمرض الإلتهاب الكبدى سي عن طريق الأجسام المضادة للفيرس سي متاحا للمساعدة في التعرف على الأفراد التي تعرضت لفيرس الإلتهاب الكبدى سي HVC، وفي منتصف عام ١٩٩٥ تمكن العلماء من مشاهدة فيرس الإلتهاب الكبدى سي لأول مرة بواسطة الميكروسكوب الإلكتروني. وتعد أغلب حالات أمراض الإلتهاب الكبدى المزمنة والحادة متسببة عن فيرس الإلتهاب الكبدى سي ويشمل ذلك سرطان الكبد وتليف الكبد cirrhosis. وعلى مستوى العالم فقد تم تقدير ١٧٠ مليون فرد مصابون بمرض الإلتهاب الكبدى سي من

النوع المزمن، وأن حوالى ٣ إلى ٤ مليون فرد يصابون بفيرس سي سنويا، وينتشر مرض الإلتهاب الكبدى الذي يسببه الفيرس سي بصورة أساسية عن طريق الإتصال المباشر بدم الإنسان.

تبين أن أغلب الحالات المصابة بمرض الإلتهاب الكبدى سي على مستوى العالم هي التي تم فيها نقل الدم بدون فحصه ، وكذلك من إعادة استخدام أدوات الجراحة والسرنجات الملوثة بفيرس الإلتهاب الكبدى سي بدون التعقيم الجيد لها. وقد قامت منظمة الصحة العالمية بتقدير حوالى ١٧٠ مليون فرد مصاب بفيرس الإلتهاب الكبدى سي وهم يمثلون حوالى ٣٪ من سكان العالم مصابون بمرض الإلتهاب الكبدى سي، وهم معرضون لخطورة تكوين أنسجة متليفة بالكبد ونمو الخلايا السرطانية فيه. تنتشر عدوى الإلتهاب الكبدى سي في بعض الدول في إفريقيا، شرق البحر الأبيض المتوسط، جنوب شرق أسيا، المحيط الهادى الغربى بالمقارنة ببعض البلدان في أمريكا الشمالية وفي أوروبا. وفي باكستان يظهر مرض الإلتهاب الكبدى سي بمستوى عالى جدا بسبب التكرار المرتفع في استخدام الحقن الغير ضرورية واستخدام الأجهزة الملوثة. تتراوح فترة التحضين (كمية الوقت المنقضى بين العدوى وبدء ظهور الأعراض) بالنسبة للعدوى بفيرس الإلتهاب الكبدى سي قبل بدء ظهور الأعراض السريرية ما بين ١٥ — ١٥٠ يوم، وفي حالة الإصابات الحادة فإن أغلب الأعراض الشائعة تكون عبارة عن: إعياء ويرقان، وعلى أية حال فإن أغلب الحالات والتي تمثل من ٦٠ — ٧٠ ٪ بما في ذلك حالات تطور العدوى المزمنة تكون بدون أعراض. وحوالى ٨٠ ٪ من المرضى المصابون حديثا تتطور بهم حالات الإصابة إلى عدوى مزمنة، وحوالى ١٠ — ٢٠ ٪ من الأشخاص المصابون بالعدوى المزمنة تتطور بهم الحالة إلى التليف الكبدى، بينما حوالى من واحد إلى ٥ ٪ من الأفراد المصابون بالعدوى المزمنة تتطور بهم الحالة إلى سرطان الكبد ، وذلك على مدار فترة من ٢٠ إلى ٣٠ عام. فمعظم المرضى الذين يعانون من سرطان الكبد والذين ليسوا مصابين بفيروس الإلتهاب الكبدى من النوع B يوجد دليل على أنهم مصابين بفيروس الإلتهاب الكبدى من النوع سي. ولا تزال الآلية التي تؤدى إلى تحول العدوى الفيروسية بفيرس سي إلى سرطان في الكبد غير مفهومة حتى الآن. وبصفة خاصة تتقدم أمراض الكبد بسرعة كبيرة على مستوى الأفراد المصابين بأمراض الكبد الكحولية Alcoholic liver disease وأولئك المصابين بفيرس سي.

إن فيروس الإلتهاب الكبدى سي ليس محمول جوا ولا ينتشر بالعطس أو السعال ولا بتشابك الأيدى، ولا بالتقبيل ولا باستعمال نفس الحمام الذي إستعمله المصاب، ولا بتناول الطعام الذي قام بإعداده شخص مصاب بمرض الإلتهاب الكبدى سي، ولا بإحتجاز الطفل بين زراعين شخص مصاب، ولا بالسباحة في نفس حمام السباحة، ولذا يمكن القول أن الوسيلة الأساسية لإنتقال العدوى تتم عن طريق الإتصال المباشر للأدوات الملوثة بالفيرس بدم الفرد السليم.

وبذلك فإنه يمكن القول بأن أي فرد إستقبل دم منقول أو منتجات دموية قبل عام ١٩٩٢ يمكن إعتباره من المجموعة الأكثر خطورة في الإصابة بفيرس سي، وأن فرصة العدوى من خلال عمليات نقل الدم اليوم قد تضاءلت لتصبح حوالى ١٢,٠ ٪. ومع حلول عام ١٩٨٦ بدأت بنوك الدم بفحص المتبرعين بالدم، ولقد أصبحت الآن فحوصات الكشف عن الإلتهاب الكبدى سي داخل نطاق الإستعمال، وأصبحت الخطورة اليوم لا تمثل واحد في كل ٣٣٠٠ من وحدات الدم وهي ما يوازى ١٢,٠ ٪ للمستقبل للدم المنقول، ويميل مرض الإلتهاب الكبدى الفيرسي سي المكتسب كنتيجة لعمليات نقل الدم لأن يكون حاد بدرجة كبيرة بالمقارنة بالأنواع الأخرى من وسائل إرسال الفيرس.

إن الذين يقومون بحقن العقاقير معرضون لخطورة كبيرة للإصابة بفيروس الإلتهاب الكبدى من النوع B or C خاصة في العام الأول من ممارسة عملية الحقن، فالدفعات الملوثة من Gammagard and polygam والعقاقير المستخدمة في العلاج الوريدى بالـ immunoglobulin ربما تكون قد تسببت في إصابة ألاف الأطفال في الولايات المتحدة الأمريكية بفيروس الإلتهاب الكبدى سي، فالـ Gammagard يستخدم بدرجة أساسية لرفع كفاءة جهاز المناعة في المريض، ومن النتائج المسجلة أن العديد من السيدات في أيرلندا قد أصيبن بفيروس الإلتهاب الكبدى سي من خلال إستعمال Factor D الملوث بعد الولادة، أما أولئك المرضى الذين إستلموا علاج Immunoglobulin مع Gammagard يجب أن يتصلوا فورا بطبيبهم لعمل إختبار وظائف الكبد.

فالأطباء ليسوا مهتمون بدرجة كبيرة بشأن إنتقال الإلتهاب الكبدى سي خلال

عمليات الولادة، والعديد من النّساء الموجبات لمرض الإلتهاب الكبدى سي قد ولدن أطفال كانوا سالبين بالنسبة للإصابة بهذا المرض. أما بالنسبة لإمكانية إرسال الفيرس المسبب لمرض الإلتهاب الكبدى سي (HVC) من خلال لبن الأم فإحتماله صغير جدا ولذلك فإن الأطباء لا ينصحون بالتخلى عن استخدام لبن الأم المصابة في الرضاعة. ويمثل النقل الوريدى ٥٪ من إصابة الأم الحامل، لكن يمكن أن ترتفع النسبة إلى ٢٥ بالمائة إذا كانت الأمّ حاملة للفيروس المسبب لمرض الإيدز.

ولقد أوضحت دراسات يابانية (حيث كان التركيب الوراثى الحاد للفيرس HVC ظاهرا بالأفراد المصابة بالمرض) أن حوالى ٦ بالمائة من المواليد الرضع المولودين من أمهات موجبات لفيروس الإلتهاب الكبدى سي قد أصيبن بالمرض. ولقد أوضحت دراسات عديدة وجود الأجسام المضادة للفيروس عند الولادة ولكنها كانت أكثر وضوحا بعد ١٨ شهر من الولادة.

يزداد معدل نقل الأم لفيروس الإلتهاب الكبدى سي إلى الطفل إذا كانت الأم مصابة بفيروس نقص المناعة الذاتية المسمى بالإيدز Immunodeficiency virus that causes DIDS أو بفيرس الإلتهاب الكبدى من النوع B (HBV) أو تلك التي يوجد بها معدل مرتفع في الدم من الأجسام المضادة لفيروس الإلتهاب الكبدى سي.

كما أوضحت بعض الدّراسات بأنه لا خطر من إنتقال الفيروس المسبب لمرض الإلتهاب الكبدى خلال الإتصال الجنسي، ومع ذلك لم توصى المراكز الأمريكية لمكافحة وعلاج الأمراض بتغيير الشريك الجنسي لهذا السبب وتنصح بالإنشغال بعلاقة جنسية طويلة الأمد مع شريك واحد.

وعلى أية حال، فإن الناس المصابون بالمرض الحاد والذين لهم العديد من الشّركاء الجنسيين يحتمل أن يكونوا في خطر أعظم ويجب أن يستعملوا واقيات جنسية لتقلل من خطورة إكتساب أو إرسال مرض الإلتهاب الكبدى سي وأيضا للإقلال من إنتقال أي تلوث جنسي أخر. ويزداد الخطر إذا كان الشريك الجنسي المصاب بمرض الإلتهاب الكبدى سي immunocompromised وذلك لأن titer الفيروس في الدم يحتمل أن يزيد تحت تلك الظروف. كما يجب أن يتم تجنب الإتصال الجنسى خلال فترة الحيض بسبب إتصال الدم في ذلك الوقت.

الوسائل الأخرى لإكتساب مرض الإلتهاب الكبدى سي تتضمّن وسائل العناية الصحية وعمّال المختبرات والذين ربما يصبحون معرضون لملاصقة إبرة أو آلة مصابة، كذلك الأدوات المستخدمة في علاج الأسنان ذو التعقيم غير الكافى. ويتمثل الخطر في الإصابة بفيروس الإلتهاب الكبدى سي والناتج عن تلوّث يتلي الجرح يحتمل أن يكون عالي ويقدر بـ ١٠ بالمائة. يمكن أن يكون انتشار الفيروس سي من قبل إستعمال شيء ما ملوث بالدّم المصاب مثل آلات الحلاقة، مقصّات الأظافر، ملقط، فرش الأسنان، ووسائل شرب الماء Water pics وأدوات الوشم أو ثاقبات الجسم مثل الإبر، المناديل الصحية ، الخ. ولذلك فإنه لا ينصح بالمشاركة في استخدام هذه الأدوات.

ولقد أوضحت الأبحاث أن نسبة ١٦ ٪ قد أظهروا معدل من العدوى في حوالى ٢٥٠٠ مريض تم تحليل الدم بهم بدون أن يكون هناك عمليات نقل دم قد أجريت لهم في تاريخ حياتهم وهذا بالطبع معدل مرتفع مقارنة بذلك المعدل المرئي العام في السّكان. ويجرى تشخيص مرض الإلتهاب الفيرسي سي بطريقة سيرولوجية بواسطة إختبار الأجسام المضادة المتخصصة التي يكونها الجسم لهذا الفيرس وذلك عن طريق تقدير إنزيم Enzyme immunosorbent assay (EIA)، وعلى أية حال، فإن البطلان الإيجابى False positives يكون منتشرا في إختبارات الجيل الأول، بينما في الجيل الثانى فإن نتائج البطلان الإيجابى تنخفض. ويمكن أن يلاحظ أن إختبار EIAs يستخدم في إختبار أكثر من 95% من المرضى المصابين بالحالات المزمنة بينما يمكن أن يستخدم فقط لإختبار من ٥٠ — ٧٠ ٪ من الحالات الحادة.

كذلك توجد إختبارات إضافية مثل recombinant immunoblot assay (RIBA) وهذا الإختبار يحدد الأجسام المضادة والتي يمكن أن تتفاعل مع أنتيجينات فيرس سي HVC ويستخدم هذا الإختبار غالبا في حالة وجود نتائج موجبة مع EIA، كذلك أيضا يمكن استخدام تفاعل البلمرة المتسلسل بواسطة Amplification tests RNA باستخدام Polymerase chain reaction or PCR، ويجب أن يستعمل هذا الإختبار كإختبار تأكيدى للإختبار السيرولوجى serological كما يجب أن يتم استخدام هذا الإختبار لتقييم كفاءة تأثير العلاج المضاد للفيرس antiviral. وتتضمن النتائج الإيجابية وجود عدوى نشطة وإمكانية انتشار العدوى وتكوين وتطوّر مرض الكبد العضالي chronic liver disease.

أهمية إختبارات وظيفة الكبد في التّشخيص يجب ألا تهمل. وهذه الإختبارات تشمل قياس نشاط إنزيمات الكبد وهي ALT (SGPT) , AST (SGOT) , GTT، وAlkaline Phosphatase. فعندما تجرح خلايا الكبد، فإن الإنزيمات تهرب وتدخل في تيار الدّم. ويستخدم في الغالب قياس نشاط إنزيمات ALT (SGPT) , AST (SGOT)) كمراقب لمرض الإلتهاب الكبدى المزمن وفي الإستجابة للعلاج باستخدام interferon. ويمكن أن تكون إنزيمات الكبد متقلبة وهناك العديد من الأسباب التي تجعل إنزيمات الكبد لربما تزيد أو تنقص.

بعض الوسائل الطبية مثل الإسبيرين أو NSAID مثل Ibuprofen يمكن أن تعمل على رفع إنزيمات الكبد وإلتهاب الكبد. فالعديد من الناس الذين تكاد ترتفع فيهم إنزيمات الكبد يحتمل أن يكونوا قريبين إلى التليف الكبدي cirrhosis أو الناس الذين تكون فيهم إنزيمات الكبد عالية يمكن أن يكون الضرر الحادث بأكبادهم ضئيل جدا. هذه الإختبارات فقط تقدر كمية إلتهاب الكبد التي تحدث في الوقت الحاضر لكنها لا تقدر كم مقدار الضرر الحادث كلية في الكبد كما أنها لا تقدر ما هي المرحلة المرضية التي يوجد فيها المريض الآن.

والطريق الوحيد الذي يمكن أن نجده للخروج من هذا السؤال هو فحص عينة كبد. ومن الإختبارات الكبدية الأخرى لتعيين وظائف الكبد هي Bilirubin، Albumin and clotting factors. فعندما تبدأ حالة التليف الكبدي في التطوّر فإن مستوى هذه العوامل إمّا أن يبدأ في الزيادة أو في النقصان. والألبيومين أو الزّلال هو عبارة عن بروتين. وفي حالة مرض كبد فإن مستوى الزلال في المصل (السيرم) يكون علامة جيدة على مقدرة الكبد على إنتاج بروتين. بينما تناقص الزّلال يعد واحدة من أول إشارات تقدّم مرض الكبد.

عوامل تجلط الدم هي بروتينات تساعد على تخثر الدم، فعندما يجرح الكبد فإنه لا يقوم بإنتاج عوامل التجلط، وحينئذ يحدث إنخفاض في مستوى البلازما خلال يوم أو يومين.وإذا حدث هذا فإنه ربما تحدث بسهولة كدمة في الكبد بعد حدوث الجرح فيه، وتعد Bilirubin هي الصّبغة الصّفراء المسئولة عن اليرقان. ويحدث صعود في مستوى Bilirubin عندما يحدث تكسير لكميات كبيرة من كرات الدم الحمراء، أو

عندما يحدث عيب في عملية التمثيل الغذائى بالكبد، ويتجمع Bilirubin في الأنسجة، الأمر الذي يسبّب اللون المصفّر في كل من الجلد والعين، ولذلك فإن إلقاء الضوء على إنزيمات الكبد ALT (SGPT) , AST (SGOT) يعتبر هام في إختبار التأكد من الحالات السابقة.

والعقاقير المضادة للفيروسات Antiviral مثلinterferon إما بأخذه بمفرده أو مخلوطا مع ribavirin والذي غالبا ما يقترح إستخدامهما لمعالجة فيروس الإلتهاب الكبدى سي HVC ولكن تكلفة العلاج تكون عالية جدا.ويأخذ Interferon بواقع ثلاث حقن كل أسبوع لمدة ١٢ شهر، وribavirin يأخذ بصورة يومية بالفم لمدة ١٢ شهر. والهدف من المعالجة هو خفض معدل تضاعف الفيروس. والمعالجة باستخدام interferon بمفردة تكون فعالة في حوالى من ١٠ إلى ٢٠ ٪ من المرضي، بينما استخدام Interferon في العلاج مع ribavirin يكون فعّالا في حوالى من ٣٠ إلى ٥٠ ٪ من المرضي. حتى اليوم لا يوجد فاكسين (طعم) متوفر ضد فيرس HCV. ولكن الأبحاث في هذا الإطار في تقدم ولكن المقدرة العالية لجينوم فيرس HVC على الطفور high mutability تعقد من تكوين طعم لهذا الفيرس. نقص المعلومات عن أي رد منيع واقي من العدوى بفيرس HVC يعرقل من أبحاث تكوين فاكسينات لهذا الفيرس. إلا إنه لا يعرف أي نظام مناعة يكون قادرا على أن يزيل الفيروس.

ولقد أوضحت بعض الدّراسات أن الفيروس يتوائم مع الأجسام المضادة في المرضى المصابين بفيرس HVC. ومع غياب التطعيم لهذا الفيروس، فإن كل الدراسات تحذّر بمنع التلوّث بهذا الفيرس اللعين ويتضمن ذلك فحص وإختبار عينات الدم ومتبرعي الأعضاء ؛ وتطبيق صيانة إستعمالات الأجهزة الطبية والسيطرة على التّلوّث، ويضمن ذلك التّعقيم الملائم للأجهزة الطبية وتلك المستخدمة في علاج الأسنان ؛ وترقية وتغيير السّلوك بين الناس في مجال الصّحة وذلك بالإهتمام في خفض إستعمال الحقن وأن يستعملوا حقن أمينة معقمة؛ وتخفيض خطر التشخيص counseling للأشخاص بالعقار ذات الخطر العالي والإستعمالات الجنسية.

كيفية علاج إلتهاب الكبد :

يعتمد العلاج على نوعية الفيروس المسبب للإلتهاب وعلى ما إذا كانت الحالة حادة أو مزمنة فعلى سبيل المثال حالات إلتهاب الكبد الحاد A , B , C يحتاج المريض إلى الراحة في الفراش وعمل بعض الفحوصات الطبية وفي أغلب الأحيان يتماثل المريض للشفاء التام، أما في حالات الإلتهابات المزمنة B , C فإنها تحتاج إلى متابعة وتحاليل طبية.

خطورة التصاحب بين فيرس إلتهاب الكبد الوبائى سي والفيرس المسبب لمرض نقص المناعة على سلامة كبد الإنسان :

يعد فيرس إلتهاب الكبد الوبائى سي (The hepatitis C virus – HCV) هو المسئول عن ٦٠ – ٧٠ ٪ من الأمراض الفيروسية المزمنة للكبد وعن ٣٠٪ من أمراض التليف الكبدى، وعن أمراض الكبد في مراحلها المتأخرة، وعن سرطان الكبد، ففى الولايات المتحدة الأمريكية يوجد حوالى ١,٨ ٪ من الأمريكيين أي ما يقرب من ٤,٥ مليون أمريكي مصابين بفيروس إلتهاب الكبد الوبائي سي، ويسبب فيروس إلتهاب الكبد الوبائى سي في موت ما يقرب من ٨٠٠٠ – ١٠٠٠٠ فرد كل عام في الولايات المتحدة الأمريكية، حوالى ٧٥ – ٨٥ ٪ منهم مصابون بفيرس إلتهاب الكبد الوبائي سي في حالته المرضية التي تسببت في مرض مزمن في الكبد. وتختلف الحالات المرضية المزمنة في حدتها إلى درجة الوصول إلى الفصل السريري في المستشفى. العديد من هؤلاء المصابين لهم معدلات طبيعية من إنزيمات الكبد ولا توجد عليهم أعراض إكلينيكية، حوالى ٥٠ ٪ من الحالات المصابة بهذا الفيروس لا تشعر بالعدوى بفيروس إلتهاب الكبد الوبائى سي. من بين هؤلاء المصابين من تتطور الحالة المرضية بهم إلى مرض مزمن في الكبد، ربما تتقدم الحالة المرضية بهم إلى مرحلة تليف الكبد ونسب عديدة منهم يمكن أن تتطور بهم الحالة إلى سرطان في الكبد.

إعتبارا من عام ١٩٨٠ حوالى ٢٣٠,٠٠٠ حالة عدوى جديدة بفيرس إلتهاب الكبد الوبائى سي أصبحت تحدث كل عام في الولايات المتحدة الأمريكية، ومع ذلك هبط عدد حالات العدوى الجديدة بفيروس سي بعد تقديم طرق جديدة لإختبار فيرس سي

HCV في الأفراد المعطية للدم. وحاليا أصبحت معظم حالات إنتقال فيرس إلتهاب الكبد الوبائي سي تتم من خلال إستعمال الحقن الدوائية (Injection drug use – IDU)، بينما حوالى ٧٩٪ ممن الذين يتعاطون الحقن الدوائية في الوقت الحالى لديهم العدوى بفيرس إلتهاب الكبد الوبائى سي. فالأفراد البالغين الذين يتعاطون الحقن الدوائية يكتسبون العدوى بفيرس إلتهاب الكبد الوبائى سي بمعدل يزداد بواقع أربع مرات عن أولئك الذين يكتسبون العدوى بفيرس HIV بعد حوالى خمس سنوات من إستعمال الحقن الدوائية، فحوالى ٩٠ ٪ من القائمون بإعطاء الحقن لديهم العدوى بفيروس إلتهاب الكبد الوبائى سي. فمعظم حالات العدوى بفيروس إلتهاب الكبد الوبائي سي توجد في الذكور في عمر يتراوح من ٣٠ إلى ٤٩ سنة، ولا توجد تلك الحالات المرضية بمعدلات مرتفعة بين الأمريكيين السود والأفارقة الأمريكان مقارنة بالأمريكان البيض.

وبإستطلاع العلاقة بين العدوى بفيرس سي HVC وكل من: إستعمال الأدوية، جنس، عمر، والمجتمعات القليلة، فإننا لا نفاجىء إذا وجدنا أن معظم المصابين بفيرس سي في الولايات المتحدة الأمريكية وهم يمثلون حوالى ثلث المصابين تقريبا (١,٤ مليون فرد) من بين الـ ٤مليون فرد المصابون بفيرس HVC في الولايات المتحدة يعتقد أن العدوى بالفيروس قد وصلت إليهم من خلال إستعمال الإمكانيات المتاحة كل عام correctional facilities each year. وظهور الإصابة بالمرض على السّجناء في الولايات المتحدة تزداد بمعدل ١٠٪ عن التقديرات الظاهرية وهي أن نسبة الإصابة بالمرض على مستوى العشيرة ككل حوالى ٢٪. ولقد أوضحت عمليات الحصر الدقيق أن معدلات الإصابة بفيروس سي على مستوى السجناء تتراوح ما بين ٣٠ – ٤٠٪، كما أوضحت تقديرات الإصابة بفيروس سي في الولايات التي تستخدم الوسائل التّصليحية correctional facilities أن معدلات الإصابة تتراوح من ٢٨٪ (تكساس) إلى ٥٤٪ بين النساء في كاليفورنيا. وكانت معدلات الإصابة بفيروس سي في سجن النساء أعلى قليلا منها عن نسبة المصابين نتيجة التلوث في سجن الرجال.

من الذي يجب أن يتم إختباره لفيروس HCV ؟

بالطبع هم الأفراد الذين يتعرضون للنسب العالية من مستعملي الأدوية عن طريق الحقن. كما يجب أن يلاحظ أن إنتقال الفيروس عن طريق الإتصال الجنسي أو عن طريق الإنتقال الأمومى الجنينى غير شائع ويعد نادر الحدوث. ويجب أن يتم الإختبار بطريقة تشخيص مناسبة ومتابعة طبية. وحتى إذا لم يبدأ العلاج، فإن الأشخاص الذين يختبرون على أنهم موجبين لفيروس سي HCV يجب أن يعطوا معلومات حول الخطر من الإصابة بالفيروس وتجنب المرض وخطر إرساله إلى الآخرين. فالعدوى بالـ HIV المصاحبة للإصابة بفيروس HCV تعمل على الإقلال من نسبة الأجسام المضادة لفيروس سي مما يؤثر على دقة الإختبار لفيروس سي، وعلى أية حال فإن الدراسات الحديثة في هذا المجال أوضحت أن الجيل الثالث من الأجسام المضادة يكون كافيا لدقة تشخيص الإصابة بفيروس سي.

إمكانية علاج فيرس سي

في الحقيقة توجد طريقتين أساسيتين لعلاج فيرس سي HCV، الطريقة الأولى وهي طريقة العلاج وحيد الإتجاه monotherapy وذلك باستخدام interferon alpha ألفا، أما الطريقة الثانية من العلاج فهى العلاج المختلط وهو مكلف جدا ويتم عن طريق interferon ألفا وribavirin وهذا العلاج علاوة على مكلف جدا إلا أن له تأثيرات جانبية كبيرة وذات تأثير معنوى على المريض. فعندما يستخدم الإنترفيرون بمفرده فإن حوالى من ٣٠ – ٣٥٪ من المرضي سوف يصبحون سالبين للـ RNA الفيرسي بعد العلاج،، لكن فقط ١٥ – ٢٠٪ سيكون عندهم إستجابة تحمل في حالة توقف العلاج. بينما في حالة العلاج المختلط فإن معدلات الإستجابة الأولية للعلاج تزيد لتصل إلى ٥٠ – ٥٥٪ وتكون إستجابة التحمل بعد العلاج هي ٣٥ – ٤٥٪. وبشكل عام فإن العلاج المختلط يجب أن يستعمل ما لم تكن هناك مخاطر جانبية contraindications من إستعمالribavirin.

ويعطي الإنترفيرون interferon alpha 2 – a and alpha 2 – b بشكل تحت جلدي ثلاث مرات كل أسبوع في جرعة مكونة من ٣ مليون وحدة. وبذلك يصل إجمالى

جرعة الإنترفيرون في الأسبوع خلال تعاطيه ثلاث مرات أسبوعيا إلى 9um (٩ ميكرو مللي). والتركيبة الجديدة هي pegylated interferon , سوف تستخدم بواقع مرة في الأسبوع وسوف تؤدى إلى تحمل مستويات الإنترفيرون مما سيؤدى إلى زيادة كفاءته. أما Ribavirin فإنه يتم تعاطيه عن طريق الفم بجرعة ١٠٠٠ ملل جرام يوميا لأولئك الذين يقل وزنهم عن ٧٥ كيلوجرام، وبواقع ١٢٠٠ ملل جرام يوميا للذين يزيد وزنهم عن ٧٥ كيلو جرام. وعلاوة على ذلك فإن العلاج باستخدام ribavirin ربما تعمل على خفض إلتهاب النسيج الليفي للكبد، والذي يبطىء من تقدم مرض الكبد.

التأثيرات الجانبية المصاحبة لعلاج مرض إلتهاب الكبد الوبائى سي :

تتضمن التأثيرات الجانبية للإنترفيرون إعياء بشكل عام , myalgias, صداع، غثيان، تقيّأ، حمى irritability ، وسوء الحالة النفسية (حزن). وشذوذات غير عادية تتعلق بالدم مثل فقر الدم والتي تكون أكثر شيوعا. وتتضمن التأثيرات العكسية القاسية حزن رئيسي، هجمات، وتلوّث ميكروبى عام، ويستخدم الإنترفيرون غالبا في المساء كما يجرى عمل التمهيد الطبى للمريض باستخدام ibuprofen مما كان يعمل غالبا على خفّضmyalgias. إنقاص جرعة الإنترفيرون يحتمل أن يكون مفيد؛ التأثيرات الجانبية القاسية تؤدى إلى توقف العلاج في ٥ إلى ١٠٪ من المرضى. وربما يعمل ذلك على إساءة إلتهاب الكبد، ويرجع ذلك إلى autoimmune response. ويجب أن يتم إيقاف العلاج في المرضى اللذين عندهم صعود في مستوى ALT يزيد مرتين عن الوضع الأساسي.

Ribavirin يمكن أن ينتج عن العلاج بإستخدامه فقر دم hemolytic، الذي يمكن أن يكون خطر في المرضى المصابون بأمراض القلب وأمراض المخ. كما يجب أن تتم مراقبة المريض بالنسبة لتعداد خلايا الدم. كما يمكن أن يسبب Ribavirin حالة من الإعياء أيضا، حكة، طفح جلدي، وأنفيstuffiness. وعلاوة على ذلك ribavirin يجب أن يتم إبطال إستعماله في النساء المرضى الذين هم يعتبرون من الحوامل كما يجب أن يتم إيقاف إستعماله في شركائهم الذكور. ويجب على الرجال والنساء النشيطون جنسيا أن يستعملا تحديد النسل خلال فترة العلاج ولمدة ستة شهور على الأقل بعد إكمال العلاج بنظام ribavirin.

إن شدة التأثيرات الجانبية الحادثة يمكن أن تكون عالية جدا ومن المهم مراعاة: قضاء فترة زمنية لإعداد المريض للتأثيرات الجانبية المحتمل حدوثها، مع إعتبار هؤلاء المرضى في عيادة كبد مكثفة، علما بأنه بدون نظام مساندة جيد فإن نسبة مئوية عالية من المرضى ستفشل في أن تستكمل العلاج. بسبب التكلفة العالية للعلاج، الوقت الذي يستغرق في إعداد المرضى للعلاج.

تصاحب العدوى بفيرس سي HCV مع الفيرس المسبب لنقص المناعة في الإنسان
Human immunodeficiency virus (HIV) and HCV co-infection

تصنف غالبا تحليلات تأثير فيرس سي C مع الفيرس المسبب لنقص المناعة في الإنسان المصاحبة للعدوى على تعاقب وتقدم المرض بأنها من عوامل الخطورة التي تعقب تقدم المرض. وعلى أية حال، فإنه يبدو من البيانات المتوفرة أن عدوى جهاز المناعة بالفيرس المسبب لنقص المناعة في الإنسان يزيد من خطورة إصابة الكبد بالأمراض الناتجة عن فيرس سي. وعلى العموم فإن الأفراد الذين يوجد فيهم عدوى بفيروس سي مصاحبة للإصابة بالفيرس المسبب لنقص المناعة في الإنسان تزداد بهم خطورة نشأة الأمراض السرطانية بمعدل زيادة يتراوح من ١٢ — ٣٠٠ أعلى من الأفراد غير الحاملين لهذا الفيرس. وعلاوة على ذلك فإن antiretroviral agents يمكن أن تساهم في إلتهابات الكبد، ويحتمل أن يكون هذا أكثر تكرارا في أولئك الذين عندهم إلتهاب كبد عضالي يرجع إلى فيروس سي أو بي (HCV or HBV).

بينما تأثير إرتطام العدوى بفيرس C في الفرد المصاب مع العدوى بالفيروس المسبب لنقص المناعة في الإنسان لا زال أقل وضوحا. وقد إتضح من بعض الدراسات، أنه لا يبدو أن العدوى بفيروس سي لها تأثير على على تقدم الإصابة بالفيروس المسبب لنقص المناعة في الإنسان، ولقد أوضحت دراسات أخرى وجود علاقة بين التقدم السريع لمرض الإيدز أو الموت في المرضي المصابين بالفيروس المسبب لنقص المناعة في الإنسان ؛ خصوصا على مستوى أولئك المرضي الذين يصابون بفيرس C من التراكيب الوراثية 1a and 1b. وقد إتضح أن علاج مرضى فيروس C في هؤلاء المرضى المصابين بالفيروس المسبب لنقص المناعة في الإنسان يمكن أن يكون ناجحا بالمقارنة

بالأفراد المصابة بالفيروس والغير مصابة بالفيروس المسبب لنقص المناعة في الإنسان. وعلى النقيض من ذلك، فإن علاج الأفراد المصابين بالفيروس المسبب لنقص المناعة في الإنسان ربما يكون أكثر صعوبة في إدارته في المرضى المصابين بفيروس سي C. وعلى ذلك فإن المرضى الذين يوجد بهم تصاحب بين الإصابة بالفيروس المسبب لنقص المناعة في الإنسان مع الإصابة بفيروس سي ربما يستفيدون من المعالجة المتسلسلة للإصابة. وفي العديد من الحالات، فإنه من الأفضل أن يتم السيطرة على الخلل الذي يصيب جهاز المناعة بفعل الفيروسات وإعادة نظام المناعة أولا. ومع ذلك تتراوح تكلفة علاج فيروس سي لمدة ستة أشهر بالإنترفيرون من النوع ألفا ما بين ٤٠٠ إلى ٣٥٠٠ دولار خلال فترة حياة المريض، ولا تتضمن هذه التكلفة العلاج المختلط باستخدام interferon and ribavirin.

العلاقة بين فيرس نقص المناعة في الإنسان HIV (human immunodeficiency virus) و فيرس سي hepatitis C virus

يسمى التصاحب بين وجود فيرس نقص المناعة في الإنسان HIV مع تواجد فيرس سي HCV في نفس الفرد بالـ co- infection. ويرجع هذا إلى المشاركة في طرق إنتقال هذه الفيروسات بمعنى أن طرق إنتقالها هي نفس الطرق ولذا فإن تصاحب وجود كلا نوعى الفيرس في نفس الفرد تعتبر صفة شائعة في المجتمعات. وعلى العموم فإن حوالى ٣٠ ٪ من الأفراد المصابين بفيروس نقص المناعة HIV في الولايات المتحدة الأمريكية يعتبروا co – infected. ففى المجتمعات التي يكون فيها سيرم الدم موجب بالنسبة للعدوى بفيروس HIV (HIV – seropositive populations)، في الوقت الذي يكون فيه الحقن بالأدوية يمثل خطورة كبيرة في إكتساب فيروس HIV عن طريق الإنتقال، فإن ظهور فيروس سي HCV تكون نسبته كبيرة وتصل إلى ٩٠ ٪. وبشكل عام يوجد في الولايات المتحدة الأمريكية ما بين ١٥٠٠٠٠ إلى ٣٠٠٠٠٠ فرد من النوع co-infected. فالأفراد المصابة بفيروس سي في الحالة السابقة co-infected تواجههم بصفة خاصة تحديات مرضية كبيرة وهم بذلك يعدوا معرضين لخطورة كبيرة من الإعياء والموت بسبب إصابتهم بفيروس سي. وذلك لأن إصابتهم بفيرس HIV تعجل

من تقدم الحالة المرضية بفيروس سي HCV مؤديا ذلك إلى زيادة معدل تليف الكبد وبالتالى الفشل الكبدى وسرطان الكبد. وعلى العموم فإن الإصابة بفيرس سي تعد مرض مدمر للأفراد الـ co-infected.

لماذا تكون الفيروسات المحتوية على المادة الوراثية RNA أكثر ضررا بخلية العائل:

تعتبر الفيروسات المحتوية على المادة الوراثية RNA المعروفة بالـ retroviruses أكثر خطورة مقارنة بالفيروسات الأخرى regular viruses، لأنه من لحظة إصابتها وغزوها للخلية وحيث أنه يوجد بها إنزيم النسخ العكسي reverse transcriptase فإنها تجبر الخلية على أن تقوم بتخليق viral DNA من المادة الوراثية الأصلية لجينوم الفيروس viral RNA. من لحظة إنتاج viral DNA فإنه يندمج في المادة الوراثية للخلية ويسيطر على وظائف الخلية، وبهذا الشكل يعرف بـ provirus، تعيش الوحدات الفيروسية provirus في خلية العائل لأقصي مدة طويلة ممكنة، وتتأقلم جيدا مع الجسم، التعريض للأشعة فوق البنفسجية يجعل provirus يبدأ في التحول للحالة العدائية وإنتاج وحدات فيروسية جديدة تهاجم خلايا جديدة.

تندمج فيروسات RNA بالمستقبلات السطحية الموجودة على الغشاء الخلوي البلازمي للعائل، وبعد أن ترتبط بالغشاء فإن الغلاف البروتينى للفيروسات المحتوية على RNA (retrovirus) يندمج مع الغشاء الخلوي لخلية العائل، ويتم حقن المادة الوراثية للفيروس داخل خلية العائل، وحينئذ يحدث تضاعف للمادة الوراثية للفيروس داخل خلية العائل باستخدام إنزيم النسخ العكسي reverse transcriptase لإنتاج DNA من جينوم الفيروس genomeRNA .. بعد ذلك يندمج DNA في جينوم في جينوم خلية العائل بواسطة إنزيم الحقن المعروف بالـ integrase enzyme، ويتضاعف الفيروس بعد ذلك كما لو كان جزء من DNA خلية العائل. الفيروسات المحتوية على RNA تغلف بغلاف بروتيني وهي الفيروسات التابعة للعائلة الفيروسية viral family *Retrovirida*. الاختلافات الوراثية في الفيروسات المحتوية على RNA المعروفة بالـ Retrovirus تكون مهمة ليس فقط في تنوع الفيروسات وتطورها ولكن في

قدرتها المرضية وقدرتها على العدوي وفي قدرتها على التطور لمواجهة المضادات الفيروسية بفاعلية develop effective antiviral drugs والفاكسينات. وهذه النقطة تكون سهلة بالنسبة لبعض الفيروسات مثل فيروس الأنفلونزا وفيروس الإيدز وفيروس سي. الاختلافات الوراثية العالية في retroviruses تكون هي الأساس في ميكانيكيات الإصلاح لخطوات تضاعف جينوم الفيروس. تشبه retroviruses الفيروسات الأخرى المحتوية على RNA، فيحدث لها طفور بمعدلات عالية جدا mutate at very high rates (من ٠,٠٥ — ١ طفرة لكل جينوم لكل دورة تضاعف)، وينتج عن ذلك عشائر معقدة وراثيا من الفيروسات غير متجانسة وراثيا تعرف بالـ quasispecies والتي تتغير باستمرار. تخلق الطفرات الجديدة بواسطة توارث خطوات الأخطاء الوراثية المتولدة في دورة حياة الفيروسات المحتوية على RNA والتي تقدم طفرات من نوع إستبدال القواعد النيتروجينية base substitutions، طفرات تغيير الإطار frame shifts، إعادة الترتيبات الوراثية genetic rearrangements، الطفرات الفائقة hypermutations.

يأتي تدفق المعلومات الوراثية في كل الكائنات الحية من DNA إلى RNA إلى البروتين. ولكن الفيروسات من النوع retrovirus تكون مختلفة، لأنها تحتوى على المادة الوراثية RNA التي تتحول إلى DNA، وهذا يفسر لماذا تكون هذه الفيروسات صعبة. طريق وظائف retrovirus يكون فريد، فهى الكائن الوحيد الذي يحول عملية تضاعفه إلى الخلف. وهذا هو المفهوم الذي يوضح كيف تؤدى هذه العملية النادرة إلى الأخطاء، فعندما يتحول RNA إلى DNA تحدث في أغلب الأحيان أخطاء صغيرة، تؤدى إلى تكرار الاختلافات الوراثية، هذا يجعل من الصعب استمرار فعالية الأدوية بثبات ضد هذه الفيروسات التي تتطور فيها صفة المقاومة للدواء بسرعة عالية. لذلك فإن مراقبة الأحمال الفيروسية viral load في الوقت المناسب تكون حيوية في السيطرة على مقاومة الدواء، ولذلك يمكن اكتشاف فشل المعالجة بسرعة ويمكن تثبيط السلالة الجديدة بالعديد من العلاجات الطبية قبل إعطائها الفرصة للتضاعف. فيروسات Retroviruses تكون خطيرة بصفة خاصة، حيث تشوه DNA الخلية المضيفة بصفة خاصة. فإنزيم Reverse transcriptase هو إنزيم فيروسي يستخدم في طباعة نسخة من DNA باستخدام viral RNA، فالفيروسات التي تحتوى على إنزيم نسخ عكسي غير نشط تموت.

علاقة الفيروسات بالأمراض السرطانية

قد يكون الفيرس هو بطل مأساة الإصابة ببعض أنواع الأمراض السرطانية ويوجد لذلك أكثر من دليل هي كالتالي:

١- هناك نوع من الورم السرطانى يصيب بعض الطيور الداجنة وقد ثبت بالتجربة أن هذه الأورام تسببها فيروسات وأن هذه الفيروسات إذا إستخلصت من أورام الطيور المريضة وحقنت في طيور سليمة أصابها نفس السرطان، كذلك تصاب الضفدعة الأمريكية بسرطان الكلية وقد برهن العلماء أن هذا المرض السرطانى سببه فيرسي وعندما عزل الفيرس من الضفادع المريضة وحقن في ضفادع أخرى سليمة ظهر السرطان في كليتيها.

٢- ثبت أن أنواع من الفئران تنقل سرطان الثدى إلى ذريتها عن طريق لبن الرضاعة وأن لبن الرضاعة يحتوى بدورة على الفيرس، كذلك أجريت بعض التجارب الهادفة في هذا الإطار، فتم إحضار فئران رضع من أبوين غير مصابين بالورم ووضعت مع فأرة أم أرضعتها من من لبنها الذي يحتوى على الفيرس وعندما كبرت الفئران ظهرت الأورام في أثديتها، ثم تم إحضار فئران مولودة حديثا لم ترضع من أمهاتها المصابة بالسرطان ولكنها رضعت من أم أخرى غير مصابة فلم تظهر على الفئران أعراض الورم عند إكتمال نموها.

٣- سرطان الأنسجة الضامة في الدواجن ويسببها Rous Sarcoma Virus وهو فيروس يحتوى على RNA ويحول الخلايا إلى الحالة السرطانية في مزارع الأنسجة.

٤- يتسبب فيرس Polyoma virus في إحداث أورام سرطانية في الفئران.

٥- يتسبب فيرس SV40 في إحداث أورام سرطانية في القرود.

٦- يتسبب فيرس Shope papilloma virus في إحداث أورام سرطانية في الأرانب.

٧- ثبت وجود إرتباط بين الفيروسات وحدوث الأورام السرطانية في الإنسان مثل اللوكيميا.

٨- للفيروسات دور هام في إصابة بعض الحيوانات بالسرطان مثل Rous sarcma

virus الذي يسبب سرطان الأنسجة الطلائية في الدجاج وفيرس Shope papilloma virus الذي يسبب السرطان في الأرانب. ولا يقصد بهذا أن السرطانات معدية بدليل أنه توجد عائلات مصابة بسرطان الدم ولا يحدث إنتقال لهذا المرض بين الأشخاص داخل العائلات عن طريق العدوى.

وسرطان الدم ليس مقصورا على الإنسان بل وجد أنه يصيب الفئران والطيور ومن كليهما عزل الفيرس، وأحيانا قد تظهر على آذان الأرانب أورام حلمية تختفى أحيانا هذه الأورام بعد عدة أسابيع من ظهورها وأحيانا تتحول إلى أورام خبيثة تحت ظروف خاصة فتقضى على الأرانب ، وقد إستخلص العلماء من الأورام الحلمية فيرس لو حقن في أرانب سليمة فإنه يصيبها بنفس المرض، وتوجد حالات أخرى كثيرة في عالم النبات والحيوان ظهر أن أورامها ترجع للفيروسات. فبعض الجزيئات الفيروسية قد تبقى كامنة في الميكروبات في حالة وديعة لفترات طويلة وتنتقل إلى ذريات الميكروب لأجيال عديدة دون أن نعرف أن هناك فيروسات كامنة وتتمتع الميكروبات في هذه الحالة بالصورة العادية وهذه الحالة موجودة في خلايا الإنسان والحيوان والنبات. يظهر الفيرس الكامن عندما تتعرض الخلايا لبعض المواد أو المعاملات ومنها الإشعاعات وبعض المواد الكيماوية وهنا فقط يظهر الفيرس الكامن ويحطم الميكروبات أو الخلايا ، أوضحت البحوث أن الذي يؤدى إلى كمون الفيروسات في الخلايا هي عوامل مانعة شبيهة بتلك التي تقوم بتنظيم النشاط الخلوى أثناء النمو وتكاثر الخلايا وتكشفها إلى الأنسجة المختلفة أثناء تكوين الفرد من خلية الزيجوت إلى الفرد التام النمو. وإذا تلفت هذه المواد المانعة (العوامل الدفاعية) بفعل الأشعة أو أحد المركبات الكيميائية الموجودة في البيئة والملوثة لها تحول الفيرس الوديع إلى فيرس قاتل للخلية مستخدما كل مقوماتها في إنتاج جزيئات جديدة منه تصيب خلايا أخرى. وقد تكون الفيروسات الكامنة موجودة في الخلية أو في العضيات السيتوبلازمية مثل الميتوكوندريا وبلاستيدات النباتات وقد ثبت علميا أن الميتوكوندريا والبلاستيدات هي أصلا عبارة عن خلايا بكتيريا القولون تطفلت إجباريا على خلايا الكائنات الراقية حيث تحتوى على المادة الوراثية الخاصة بها وتقوم بالتكاثر الذاتى داخل الخلايا كما إتضح أن لها وظيفة هامة جدا في تنظيم فعل الجينات المكونة للهيكل الوراثى للخلايا فتأمر بعضها بالعمل

والبعض الأخر بالتوقف عن العمل تبعا لنشاط الخلية وموقعها في الأنسجة المختلفة، فإذا ما تحولت الفيروسات داخل الميتوكوندريا من الحالة الوديعة إلى الحالة النشطة أو المفترسة غيرت نظم الهيمنة على الخلية وتحولت الخلايا إلى خلايا سرطانية. وقد لا يمكن عزل فيروسات من بعض أنواع السرطان وربما يرجع ذلك إلى:

١- عدم المقدرة على تحويل الفيروسات المسببة للسرطان من الحالة الوديعة إلى الحالة المفترسة أو النشطة.

٢- أو عدم كفاءة طرق عزل الفيروسات.

٣- أو قد لا توجد فيروسات في مثل هذه الحالات.

والعلاقة بين الفيرس وخلية العائل علاقة معقدة ولكن يبدو أن كروموسوم الفيرس (الحامض النووى الفيرسى) يدخل ويستقر في خلية العائل ويحدث فيها تغيرات تغير من آداء هذه الخلية لوظائفها وتحولها إلى خلية سرطانية. وبالرغم من إكتشاف فيروسات مسببة للسرطان في كثير من الكائنات الحية إلا أنه لم يوجد دليل تجريبى يثبت وجود فيروسات مسببة للسرطان في الإنسان، وإن كانت هناك ملاحظات تشير إلى أن الفيروسات تسبب السرطان في الإنسان والتجربة التي أجريت في هذا الموضوع تمت بواسطة Spiegelman وزملائه سنة ١٩٧٣ حيث درسوا زوجين من التوائم الصنوية وفي كل زوج يوجد فرد مصاب بسرطان الدم، حيث وجد من دراسة نيوكليتيدات خلايا كرات الدم البيضاء في هذه الأفراد أن بهم ترتيب معين من النيوكليتيدات غير موجودة في كرات الدم البيضاء للأفراد العادية (ترتيب زائد) ووجد أن هذه النيوكليتيدات الإضافية مماثلة تقريبا للـ RNA الفيرس المسمى Rous Sarcoma Leukemia الذي يسبب السرطان في الفئران وهذه الإختلافات بين التوائم الصنوية لا بد وان تكون حدثت بعد تكوين الزيجوت وأن الفيرس دخل خلايا الفرد وعمل لها عدوى وبعد ذلك أحدث السرطان. ومع زيادة الإحتمالات بأن بعض أنواع السرطان ترجع للفيروس فإن وجود الفيروس في خلية سرطانية لا يعنى بالضرورة أن الفيروس كان السبب في إحداث السرطان لأنه يمكن القول أن السلالة السرطانية أكثر قابلية للإصابة بالأمراض الفيروسية.

تعمل الفيروسات والعوامل الأخرى المسببة للسرطان على تمهيد الإصابة بالسرطان وراثيا بين الأفراد حيث تبقى هذه العوامل كامنة داخل الجسم حتى مرحلة معينة من تراكم تأثيرها تنفجر حالة التراكم المستمر هذه إلى السرطان. والتمهيد الوراثى للسرطان يأخذ أشكال عديدة تبدأ من إضطرابات في المناعة إلى عدم الإستقرار الكروموسومى Chromosomal Instability وإلى قصور في وظائف الأنظمة والأعضاء الخلوية مع إنتقال الفيروس الكامن خلال الأجيال المتعاقبة عن طريق الجينوم Genome وتعمل هذه العوامل مجتمعة وفي وجود كيماويات معينة أو إشعاعات يتعرض لها جسم الكائن الحى كإنطلاقة لتكوين النمو الورمى السرطانى.

الخلاصة تعد التهابات الكبد الفيروسية من أخطر الأمراض التي تصيب كبد الإنسان، وعندما يصيب الفيروس خلايا الكبد فإن الخلية الكبدية لا تستطيع القيام بوظائفها وعليه تقوم الخلايا السليمة المتبقية بعمل الجزء الأكبر من الوظائف المطلوبة ولذلك تتأثر سلبا جميع وظائف الجسم بهذا الالتهاب. والأنواع المختلفة من فيروسات الإلتهاب الكبدى المعروفة حتى الآن سبعة أنواع يرمز لها بالحروف الأبجدية من A to G. النوع c ويحدث هذا المرض في غالبية المرضى في مرحلة الشباب، وهو يختلف عن الإلتهاب الكبدى B في أنه لا يتعرض لمقاومة تذكر من جهاز المناعة عند المريض بسبب أن الفيروس يغير من شكله ولذا فإنه يتمكن من الهرب من جهاز المناعة، وهذا النوع لا يزال مشكلة تواجه الأطباء حيث أنه لا يوجد له تطعيم خاص به في الوقت الحالى، يحتوى الفيروس على المادة الوراثية RNA. إن فيروس الإلتهاب الكبدى سي ليس محمول جوا ولا ينتشر بالعطس أو السعال ولا بتشابك الأيدى، ولا بالتقبيل ولا بإستعمال نفس الحمام الذي إستعمله المصاب، ولا بتناول الطعام الذي قام بإعداده شخص مصاب بمرض الإلتهاب الكبدى سي، ولا بإحتجاز الطفل بين زراعين شخص مصاب، ولا بالسباحة في نفس حمام السباحة، ولذا يمكن القول أن الوسيلة الأساسية لإنتقال العدوى تتم عن طريق الإتصال المباشر للأدوات الملوثة بالفيروس بدم الفرد السليم. تعمل الفيروسات والعوامل الأخرى المسببة للسرطان على تمهيد الإصابة بالسرطان وراثيا بين الأفراد حيث تبقى هذه العوامل كامنة داخل الجسم حتى مرحلة معينة من تراكم تأثيرها تنفجر حالة التراكم المستمر هذه إلى السرطان.

المراجع والمصادر العلمية

1- Ahn S.H., Han K.H., Park J.Y., et al. 2000. Association between hepatitis B virus infection and HLA-DR type in Korea. Hepatology ;31(6):1371-3.

2- Backmund M , Meyer K , von Zielonka M , et al. 2001. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. Hepatology 2001 , 34: 188 – 193.

3- Blumberg BS, London WT. 1985. Hepatitis B virus and the prevention of primary cancer of the liver. *J Natl Cancer Inst*, 74:267-273.

4- Bofill-Mas S, Formiga-Cruz M, Clemente-Casares P, Calafell F, Girones R. 2001. Potential transmission of human polyomaviruses through the gastrointestinal tract after exposure to virions or viral DNA. *J Virol* , 75:10290-10299.

5- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. MMWR 1998; 47(No. RR-19): p. 18.

6- Cheung R and Ahmed A. Treating chronic Hepatitis C in patients with psychiatric disorders: an uphill battle. American Journal of Gastroenterology 2001 , 96: 3 – 4.

7- Greub G , Ledergerber B , Battegay M , et al. 2000. Clinical progression , survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV – 1 and hepatitis C coinfection. Lancet , 356: 1800 – 1805.

8- Jiang Y.G., Wang Y.M., Liu T.H., Liu J. 2003. Association between HLA class II gene and susceptibility or resistance to chronic hepatitis B. World J Gastroenterol ;9(10):2221-5.

9- Karan M.A., Tascioglu N.E., Ozturk A.O., et al. 2002.The role of HLA antigens in chronic hepatitis B virus infection. J Pak Med Assoc ;52(6):253 – 6.

10- Kryczka W., Brojer E., Kalinska A., et al. 2001. DRB1 alleles in relation to severity of liver disease in patients with chronic hepatitis C. Med Sci Monit ;Suppl 1:217-20.

11- Lazo PA, Gallego MI, Ballester S, Feduchi E: Genetic alterations by human papillomaviruses in oncogenesis. *FEBS Lett* 1992, 300:109-113.

12- McKiernan S.M., Hagan R., Curry M., et al.. 2004. Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source. Hepatology ;40 (1):108 – 14.

13- Musselman DL , Lawson DH , Gumnick JF , et al. 2001. Paroxetine for the prevention of depression induced by high – dose interferon alfa. New England Journal of Medicine , 344: 961 – 966.

14- National Institutes of Health , Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C:. Hepatology 2002 , 36 (5 suppl 1): S3 – 20.

15- Sharp CP, Norja P, Anthony I, Bell JE, Simmonds P: Reactivation and mutation of newly discovered WU, KI, and Merkel cell carcinoma polyomaviruses in immunosuppressed individuals. *J Infect Dis* 2009, 199: 398 – 404.

16- Spiegelman, Sol, Rabindranath Nayak, Robert Sawyer, Robert Stolfi, and Daniel Martin. "Possible Diagnostic Implications of a Mammary Tumor Virus Related Protein in Human Breast Cancer." *Cancer* 46 (1980): 879-892.

17- Sylvestre DI. 2002. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis , drug and alcohol dependence , 67: 117 – 123.

18- Thio C.L., Thomas D.L., Goedert J.J., et al. Racial differences in HLA class II associations with hepatitis C virus outcomes. J Infect Dis 2001;184 (1): 16 – 21.

19- Thio C.L., Thomas D.L., Karacki P., et al. 2003. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection. J Virol ;77(22):12083-7.

20- Thomas DL , Astemborski J , Rai RM , Anania FA , Schaeffer M , Galai N , et al. 2000. The natural history of hepatitis C virus infection: host , viral , and environmental factors. JAMA. 284: 450 – 6.

21- U.S. Department of Health and Human Services , 2010. Hepatitis C: FAQs for health professionals. Available online: http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/HCVfaq.htm.

22- Villano SA , Vlahov D, Nelson KE , Cohn S , Thomas DL. 1999. Persistence of viremia and the importance of long – term follow – up after acute hepatitis C infection. Hepatology , 908 – 914.

23- Ward RP, et al. , 2004. Management of hepatitis C: Evaluating suitability for drug therapy. American Family Physician, 69(6): 1429-1438.

24- Yee L.J. 2004. Host genetic determinants in hepatitis C virus infection. Genes Immun ; 5(4): 237 – 45.

25- Yenigun A., Durupinar B. 2002. Decreased frequency of the HLA-DRB1*11 allele in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Virol ;76(4):1787-9.

26- Zdilar D , Franco – Bronson K , Buchler N , et al. 2000. Hepatitis C , interferon alfa , and depression. Hepatology , 31: 1207 – 1211.

27- Zur Hausen H: 2002. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nature Rev Cancer* , 2:342 - 350.

مواقع إنترنت

http://en.wikipedia.org/wiki/Hepatitis_C_virus

http://www.cavidi.se/AboutHIV.aspx

http://vir.sgmjournals.org/content/79/6/1337.full.pdf

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8824790



الباب السادس

تكنولوجيا أجنة البذور المنتحرة وراثيا

Terminator technology

الباب السادس

تكنولوجيا أجنة البذور المنتحرة وراثيا

Terminator technology

النباتات المعدلة وراثيا هي النباتات الناتجة من طرق التكنولوجيا الحيوية لتطعيم المادة الوراثيةDNA والتي تتيح لجينات نبات معين أن تتحور بواسطة إدخال جينات إليها من كائن أخر، ويترتب على ذلك حدوث تغيرات وراثية لم تشاهد في النبات الأصلى.

أهداف إنتاج نباتات معدلة وراثيا :

١- زيادة إنتاج الغذاء ليتواكب والزيادة السكانية المضطردة في العالم.

٢- تكوين صفة المقاومة في النباتات للآفات الحشرية.

٣- تكوين صفة المقاومة للأمراض وللظروف البيئية القاسية الناتجة عن الإجهادات البيئية غير الحيوية.

٤- تحسين القيمة الغذائية للمنتج الزراعي كما تعمل على تعزيز تحمل المنتج لعمليات الحصاد والتخزين.

٥- الحد من معدلات استخدام المبيدات الكيماوية مع خفض تكلفة الإنتاج والمقاومة للمزارع وسوف تعمل كذلك لحماية صحة الإنسان والبيئة من التلوث بفعل استخدام المبيدات والأسمدة الكيماوية.

٦- التحكم في وجود الأعشاب الضارة على زيادة دخل المزارع وتوفير الوقت الذي يستغرقه المزارع في مكافحة هذه الأعشاب أو الحشائش.

٧- زيادة محتوى بعض المنتجات الزراعية من الحديد وفيتامين (أ) والإقلال من التكاليف التي سوف تنفق على شراء الأدوية المحتوية على هذه العناصر الغذائية.

٨- إنتاج محاصيل تستخدم المياه بكفاءة عالية وكذلك الفوسفات الذائبة في التربة.

٩- الحد من الخسائر الناتجة عن إصابة الحشرات للنباتات من خلال التوسع في زراعة المحاصيل المحولة وراثياً، فعلي سبيل المثال نباتات القطن المحولة وراثياً بجينات Bt قد حدث فيها انخفاض في الأضرار التي تصيب كل من الأزهار واللوز يقدر بحوالى ٩٤، ٩١٪ على الترتيب، كما تسبب الانخفاض في الأضرار الناتجة عن مهاجمة الحشرات لنباتات القطن المحولة وراثياً إلى زيادة الإنتاج من محصول البذرة في القطن بواقع ٣٩٪.

١٠- انخفاض معدل الزيادة في تعداد عشائر الحشرات في المزارع الحقلية نتيجة استخدام العوائل النباتية المقاومة للآفات وسوف يعطى ذلك فرصة أكبر لعمل الأعداء الطبيعية للآفات.

تكنولوجيا Terminator

تعرف تكنولوجيا Terminator بنظام الحماية التكنولوجية Technology Protection System وفيها يتم حقن الصفة التي تقتل الأجنة النباتية المتكونة، ولذلك لا يمكن تخزين البذور لإعادة زراعتها من عام لأخر. أما مصطلح Traitor فهو استخدام تكنولوجيا القطع الوراثي المرتبطة بصفة وراثية Trait-specific Genetic Use Restriction Technology أو ما تعرف بالـ T-Gurt، وفيها يتم حقن ميكانيكية تحكم، والتي يلزم لها تطبيق سنوي باستخدام مادة كيميائية معينة لتنشيط صفة مرغوبة في المحصول. فالمزارع يمكن أن يقوم بتخزين البذور ويعيد زراعتها، ولكنه لا يستطيع الحصول على فوائد الصفات المتحكم فيها إذا لم يقم باستخدام المادة الكيميائية المنشطة كل عام.

الاستعمال التجاري لهذه التكنولوجيا يتطلب موافقة الحكومة. يعمل نظام هذه التكنولوجيا The system is switched on بنقع البذور في مادة كيميائية قبل تسليم البذور للمزارع لزراعتها. المادة الكيميائية تقود في النهاية إلى موت نسل النباتات من البذور المتكونة على النبات المحمي بهذه التكنولوجيا. لتحقيق غرض منع إعادة زراعة بذور هذه النباتات، يجب أن يتم قتل النسل من البذور فقط بعد اكتمال إنتاج كل

المنتجات التجارية الثمينة في البذرة مثل الزيت. لذلك تم تصميم النظام ليكون فعال فقط بعد نمو المحصول ووصوله إلى مرحلة النضج في الحقل عندما يقترب النسل من البذور من الوصول لمرحلة النضج. شركات الكيماويات الزراعية متضمنة شركة مونساتو وأسترا زينكا Monsanto and AstraZeneca هي التي تقوم بتطبيق هذه التكنولوجيا المعروفة بالـ T-Gurt.

البذور المنتحرة وراثيا

- عملت شركة Delta & Pine Company مع بداية عام ١٩٩٨ بالتعاون مع وزارة الزراعة الأمريكية على تكوين نظام جديد يحدد الوقت الذي يحدث فيه تعبير وظيفى للجين وكيفية حدوث تعبير للجينات التي استخدمت في التحور الوراثى للنباتات وذلك بتحولها من حالة العمل إلى حالة التوقف عن العمل عند الرغبة في ذلك.
- إحدى التطبيقات المقترحة في هذه التكنولوجيا هي كيفية تحول الجين المميت للعمل أثناء مرحلة تكوين البذور حيث ينمو النبات عادى تماما ولكن لا يكون قادرا على إنتاج بذور حية لزراعتها في الجيل التالى.
- وقع المزارعون الذين يقومون بشراء وزراعة المحاصيل المحورة وراثيا بالموافقة على عدم زراعة هذه النباتات في الأعوام التالية من البذور المخزنة لديهم والمتحصل عليها من نباتات مهندسة وراثيا ولكن عليهم أن يقوموا بإستبدال هذه البذور بشراء بذور جديدة من التجار كل عام.
- إدخال هذه التكنولوجيا الجديدة لدى شركات إنتاج البذور بطرق التكنولوجيا الحيوية في مجال الزراعة أصبحت علامات بارزة في المحاصيل المهندسة وراثيا لمنع المزارعين من الغش والخداع Cheating بالعمل على كسر موافقتهم وقيامهم بتخزين البذور بأى طريقة.
- لهذا السبب فإن إستراتيجية قتل البذور The seed – killing strategy سميت مؤخرا بـGenetic use restriction technology or GURT (الاستخدام الوراثى لتكنولوجيا القطع).

- إن استخدام تكنولوجيا إنهاء حياة النبات Terminator technology المقصود منها هو قيام المزارع الصغير الذي يعتمد على تخزين البذور لزراعتها في العام التالى بالإقدام على شراء البذور كل عام وذلك مع التحذير من أن هذه التكنولوجيا يمكن أن تؤدى إلى انتشار صفة العقم في نباتات أخرى.
- هذه التكنولوجيا المسماة GURT كما حددتها براءة الاختراع لشركة Delta & Pine Company لا زالت إستراتيجية نظرية Is still a hypothetical strategy وحتى اليوم لم يتم هندسة النباتات بها بأى طريقة في العالم وذلك على مستوى المحاصيل المنتشرة والمعروفة. وتعتمد هذه الشركة في الوقت الحالى على إدخال هذه التكنولوجيا للاستخدام مع نباتات القطن.

إذن **Terminator genes**: هي الجينات التي يتم إدخالها للتركيب الوراثى للنبات لجعل النبات ينتج بذور غير خصبة وهذه تعتبر قوة تجبر بدورها المزارع على شراء بذور جديدة كل موسم ، كي لا يقوم بتخزين البذور من موسم لأخر.

لذلك أدت تكنولوجيا عمليات التطويع الجينى في النباتات إلى هندسة النباتات المحورة وراثيا بجينات معينة لصفات إقتصادية كيموحيوية مرغوبة ومن ثم بجينات أخرى تعمل على قتل البذور بطرق بيوكيميائية خاصة من الناحية الوراثية باستخدام تكنولوجيا التطويع الجينى، وهذا هو ما يعرف بنظام الحماية الكيميائية للتكنولوجيا Biochemical technology protection system وتستخدم هذه التكنولوجيا بواسطة شركات البذور المنتجة للنباتات المحورة وراثيا بغرض منع المزارعين من تخزين البذور لزراعتها فيما بعد وتعمل هذه التكنولوجيا على قتل جنين البذرة فقط دون ما المساس بالمكونات الأخرى الهامة في البذور مثل الزيوت والدهون وغيرها.

والسؤال الآن هو كيف تعمل كيمياء تكنولوجيا وقف تواصل الأجيال النباتية Biochemical terminator technology في النباتات المحورة وراثيا ؟

يمكن استخدام هذه التكنولوجيا بثلاث طرق ولكنها على العموم تتضمن ثلاث خطوات أساسية هي كالتالي:

١- إضافة Terminator genes للمحاصيل.

٢- تحدد شركات إنتاج البذور عملية Terminator قبل بيع البذور عن طريق إضافة المحفز Inducer وهو مادة كيميائية مناسبة.

٣- يقوم المزارع بزراعة البذور وتنمو النباتات وتصل لمرحلة النضج والحصاد ولكنها تكون بذورها عقيمة وهي ما تسمى بالنباتات المنتحرة بطرق كيموحيوية وراثية بسبب موت أجنة البذور.

يعتمد نجاح هذه التكنولوجيا على التتابع الوراثى المتحكم بنجاح في عملية التفاعل على مستوى الجينات التي تم قصها ولحمها. وتأتى مهمة الجينات المهندسة وراثيا في النهاية بأن تلعب دورا هاما في تكوين البذور ويأتى هذا الدور لهذه الجينات متأخرا جدا في أثناء عملية تكوين البذور، حيث تعمل هذه الجينات Terminator genes بطريقة خاصة تحت تأثير المحفز الكيميائى الذي يجعل هذه الجينات تنتج مواد سامة تعمل بدورها على قتل الجنين والذي يعتبر جزءا من مكونات البذور الناضجة.

تتكون هذه التكنولوجيا من ثلاث جينات تعمل بنظام الفتح والقفل بنظام وراثى بيوكيميائى، ويتم العمل بالنظام على أساس قبل أن تقوم الشركات ببيع منتجات الهندسة الوراثية من بذور النباتات المحورة وراثيا فإنها تعامل البذور بمادة كيميائية محفزة Chemical – inducer، ربما تكون هي التتراسيكلين (شكل رقم ٨٢) والتي تعمل على بدء جينات إنتحار النباتات Terminator gene في التفاعل لآداء تعبيرها الوظيفى.

شكل رقم ٨٢. التركيب الكيميائي للتراسيكلين.

وتوجد عدة طرق تغطى بكفاءة كيفية قيام هذه الجينات بالتفاعل، الطريقة التالية هي إحدى من هذه الطرق التي توضح كيف تعمل هذه الجينات:

أولا: الجينات الإنتحارية Terminator gene في غياب المحفز الكيميائى

الجين الأول Gene 1 , Repressor gene

يقوم هذا الجين بإنتاج البروتين الكابت Repressor protein.

الجين الثانى (Recombinase gene)

يتم التحكم في عمل هذا الجين بواسطة المحفز أو المنشىء Promoter (شكل رقم ٨٣) ولقد قام العلماء بوضع شظية من DNA بين جينين هما Promotor ، Recombinase وهى تعد موقع يرتبط به الـ Repressor كبروتين ناتج عن الجين الأول وهو Repressor gene. في غياب المحفز الكيميائى فإن الـRepressor يرتبط بشظية DNA الملحومة بين Recombinase promoter genes، وبالتالى لا يستطيع النبات أن ينتج Recombinase protein وهو الإنزيم الذي يعمل على قص DNA إلى قطع صغيرة.

الجين الثالث: يقوم هذا الجين بإنتاج مواد بروتينية سامة (Toxin gene) تعمل على قتل الأجنة ويتم التحكم في عمله مؤخرا بواسطة جين محفز Is controlled by a late promoter حيث ينشط هذا الجين فقط في أثناء المراحل الأخيرة من تكوين البذور. ولقد قام العلماء بلحم قطعة من DNA بين Late promoter و Toxin gene سميت هذه القطعة بالـ Blocker وهي التي تجعل للـ Promoter المقدرة على تحول الجين للعمل.

يتم العمل هنا على مستوى الجين (شكل ٨٣) بأنه في غياب المحفز الكيماوى Inducer فإن جين Recombinase لا يقوم بإنتاج إنزيم Recombinase الذي يقوم بقطع القافل الوراثى الـ Blocker، حيث أنه بوجود القافل الوراثى في مكانه فإن المادة البروتينية السامة التي تقوم بقتل الجنين لا تنتج وبذلك فإنه بدون معاملة البذور بهذه المواد الكيماوية فإن شركات البذور تستطيع أن تنتج البذور الحية التي تستخدم في الزراعة عام بعد أخر.

شكل رقم ٨٣. يوضح من اليسار الواسم الجيني والمحفز الجيني والجين المنقول وتتابع النهاية.

أما بالنسبة للنظام الثانى والذي فيه تكون Terminator genes تحت تأثير المحفز الكيميائى Inducer فإنه يحدث الآتى:

١- الجين الأول وهو جين Repressor: يقوم هذا الجين بإنتاج الـRepressor protein

٢- أما بالنسبة للجين الثانى وهو جين Recombinase فإن المحفز الكيميائى Inducer يتداخل مع البروتين الكابت (الـRepressor protein) ويرتبط بالموقع الذي يسمح للجين الثانى بإنتاج إنزيم Recombinase.

٣- أما بالنسبة للجين الثالث المنتج للسموم، فإن إنزيم Recombinase الذي أنتجه الجين الثانيَ يقوم بقطع القافل الوراثى Blocker مما يسمح للمحفز النهائى أن يقوم بفتح النظام ليقوم الجين المنتج للمواد البروتينية السامة Toxin gene بإنتاجها مؤخرا في نهاية الموسم مما يعمل بدوره على قتل جنين البذور، والأشكال التالية توضح هذا النظام (شكل ٨٤، ٨٥).

Late promoter (LP) ------ Bloker ------ Toxin gene

LP – Toxin gene
↓ ↓
Toxin Bloker
وهو الذي يتم إنتاجه ويقوم بقتل الأجنة قبل نضج البذور والحصاد
ويتم قطع هذا القافل بواسطة إنزيم Recombinase

شكل رقم ٨٤. آلية عمل جينات قتل أجنة البذور.

LP – Blocker – Toxin Gene
↓ ↓
↓ **Blocker (cut out by recombinase)**
↓
LP – Toxin Gene
↓
↓
Toxin is produced and kills the embryo before the mature seeds are harvested.

late promoter (LP)

شكل رقم ٨٥. آلية إنتاج إنزيم الريكمبينيز ليقوم بقطع القافل الوراثي كى يسمح للنظام بالعمل لإنتاج المادة البروتينية السامة التي تقوم بدورها بقتل أجنة البذور.

وبذلك فإنه يمكن القول بأن وجود القافل الوراثى يمنع من إنتاج المادة البروتينية السامة التي تعمل على قتل الجنين، بينما عدم وجوده يؤدى إلى إنتاج المادة البروتينية السامة التي تقوم بقتل أجنة البذور وإنتاج بذور منتحرة وراثيا بطرق كيموحيوية أدت إلى موت جنين البذرة، إن معاملة شركات إنتاج البذور لمنتجات الهندسة الوراثية من البذور بالمحفز الكيميائى المعين (تتراسيكلين) سوف يترتب عليها إنتاج بذور عقيمة من النباتات، بينما عدم معاملة البذور بهذا المحفز الكيماوى سوف يترتب عليه إنتاج بذور خصبة، والشركات المنتجة للبذور المعدلة وراثيا هي التي تتحكم في ذلك.

تكنولوجيا الجينات الشيطانية Terminator Technology

تعمل الجينات الشيطانية على جعل بذور النباتات عقيمة ولا تستطيع الإنبات إلا أنه في مارس من عام ١٩٩٨ تم تدعيم وزارة الزراعة الأمريكية وشركات إنتاج البذور Mississippi seed company، Delta and pine land company بتكنيك ذو كفاءة يجعل من شأنه البذور المنتجة عقيمة في معظم المحاصيل الزراعية، وهذا هو المتوقع أن يتم أقلمة التكنولوجيا بواسطة شركات إنتاج البذور الكبرى والتي كانت تنظر وتأمل على مدار سنوات عديدة إلى طرق تمنع المزارع من إعادة دورة حياة النبات بالبذور المنتجة منه مما يمنع من تواصل الأجيال النباتية وبذلك إستطاعت وزارة الزراعة الأمريكية أن تحمى منتجاتها فورا من النباتات المحورة وراثيا بجعلها تنتج بذور عقيمة ليس لها المقدرة على الإنبات مما يضطر المزارع إلى شراء البذور كل عام مما يعمل بدوره على حماية الملكية الفكرية لهذه التكنولوجيا بطرق كيموحيوية جزيئية.

وبذلك فإن تكنولوجيا الجينات الشيطانية هي عبارة عن محصلة أعمال الهندسة الوراثية لتجعل بذور النباتات عقيمة لا يمكن زراعتها في العام التالى كى لا يتم تواصل الأجيال النباتية. وذلك بدوره يعمل على حماية منتجات الشركات الكبرى من البذور، وقد إمتلكت شركات إنتاج البذور الكبرى هذه التكنولوجيا بالتعاون مع الحكومة الأمريكية وذلك للتحكم في إنتاج البذور من المصدر مما يجعل بدوره الإنسان لا يستطيع إنتاج غذاؤه من البذور التي قام بتخزينها في العام الماضى، ونظرا لإدخال وتركيب معظم الجينات الضارة هذه في النباتات، إلا أنها أصبحت تسمى بالنباتات المنتحرة

التي تحطم نفسها بنفسها بإنتاجها لبذور عقيمة من خلال هذه التكنولوجيا وبذلك تسمى هذه النباتات نباتات منتحرة تنهى دورة حياتها ذاتيا Terminator crops.

إن حق هذا الإختراع سوف يغطى ليس فقط تكنيكات إنهاء حياة النبات بإنتاج البذور المنتحرة من خلال طرق الهندسة الوراثية، وكذلك إنتاج حبوب اللقاح العقيمة ولكن أيضا سوف يتم التحكم في تعبير جينات لصفات خاصة مثل المقاومة للحشرات، تحمل الجفاف أو التحور في عمليات تمثيل غذائى ثانوية. وبذلك فإن الهدف من هذه التكنولوجيا في الحقيقة هو التحكم في إنتاج البذور ومصادر الصفات الإقتصادية الهامة من الناحية الزراعية. ولذا فإن الجينات المستخدمة وكذلك تلك التي تم تركيبها هي عبارة عن تتابعات سوف تحدث إختلافات حيوية وصحية. وتتلخص طرق إستحداث عملية الإنتحار في النباتات بإنتاجها لبذور عقيمة في الخطوات التالية:

١- لنفترض أن الجين الإنتحارى Terminator gene القاتل يسمى بالجين (Gene a) مرتبط بزائل Transiently نشط هو Promotor يسمى P (T) وهنا يجب فصل الجين والـ Promoter بواسطة تتابع قافل Blocking sequence يسمى بالـ Blocker الذي يفصل من على جانبيه تتابع قاطع من نوع خاص Specific excision sequences يسمى بالـ EX يوجد على جانبى القافل الوراثى Block كما يلى:
P (T) - Ex – Block – Ex – Gene (a) □

٢- أما الجين الثانى الذي يلزم تركيبه في هذا النظام يسمى بجين Recom وهو يقوم بإنتاج إنزيم Recombinase وهو إنزيم متخصص في التعامل مع تتابع القطع Ex في التركيب الأول السابق وهذا الجين يرتبط مع المحفز الكابت Repressible promoter والذي يصبح نشط أثناء إنبات البذور P (r) – Recom.

٣- أما الجين الثالث وهو يسمى Repress gene يعمل على إنتاج Repressor الذي يرتبط مع Repressible promoter P (r) لجعل الجين الثانى في حالة توقف عن العمل ومع ذلك فإن البروتين الكابت يعتبر أحد مكونات هذا النظام المسئول عن الإستجابة للكيماويات الخارجية مثل التتراسيكلين وهو يعتبر محفز خارجى p (tet) يرتبط بالـ Repressor مما يجعل الـ Repressor فعال (وربما يتوقف عن العمل بطريقة أخرى) P (tet) – repress.

يقوم أحد هذه الأنظمة الثلاثة بالعمل. ويتم إنبات البذور بواسطة الشركات (في غياب التتراسيكلين) مما يعمل على قيام Repress gene بإنتاج Repress protein الذي يرتبط بدوره بالـ Recombinase P(r) ويوقفه عن العمل مما يجعل هذا الجين متوقفا عن العمل Blocked وبالتالى لا يحدث أي شيء.

أما في وجود التتراسيكلين فإن المزارع إذا قام بإنبات البذور، فإن البروتين الكابت Repressor protein لا ينتج حينئذ، ولذا فإنه خلال إنتاج البذو فإن جين Recombinase يتحول للعمل ليقوم بإنتاج الإنزيم، ويقوم إنزيم Recombinase بقطع تتابع القفل الوراثى (Block) مما يجعل الجين Gene a يحدث له تعبير وظيفى. فإذا كان الجين a جين قاتل فإنه سيؤدى إلى قتل الجزء المذكر من الزهرة وأن الجين P (t) هو Promoter والذي يحدث له تعبير فقط في الجزء المذكر من الزهرة وبذلك فإن النبات سوف يكون عقيم ذكريا.

أما إذا كان الجين a والـ Promoter الخاص به مختص بالجزء المؤنث من الزهرة فإن النبات سوف يكون عقيم من الناحية المؤنثة Female sterile، أما إذا كان الجين a والـ promoter الخاص به مختص بالإنبات فإن البذور سوف تبقى على وضعها ولا يحدث لها إنبات. وعلى العموم فإن جينات promoters , repressors نفسها يمكن أن تكون واحد من المجموعة المختارة من مجموعة إحتمالات ولذا فإن الجين a ربما يكون واحد من الجينات التالية: جين مضاد للحشرات، جين مضاد للفطريات، جين مضاد للبكتيريا، جين مقاوم للملوحة، جين منتج لبروتين معين، جين يحور من عملية تمثيل غذائى ثانوية، وعلى ذلك فإن promoter النشط P (t) ربما يكون نشط في المراحل المتأخرة من عمليات التكوين الجنينى، وتكوين البذور، وتكوين الأزهار، وتكوين الأوراق أو في تكوين الجذور أو في تكوين الأنسجة الوعائية، أو في تكوين حبوب اللقاح (العقم الذكرى).

تتابع القطع الخاص وإنزيم Recombinase قد تم إنتخابها من مجموعة تتضمن ليس فقط مواقع متخصصة للـ Recombinase ولكن للـ Transposase , Flippase , Resolvase and Integrase ويتضمن العقم الذكرى أي جين مميت يرتبط Anther – specific promoter أو Pollen – specific promoter وتتضمن الجينات المميتة أيضا البروتين المثبط للبروتينات.

الجين المميت المرتبط بمحفز Promoter والذي يكون نشط أثناء المراحل المتأخرة من تكوين الجنين سوف يجعل البذور عقيمة، وعندما يكون مرتبط بمحفز Promoter نشط أثناء الإنبات سوف يجعل البذور تفشل في الإنبات. وبالنسبة لتتابعات القفل الوراثى Blocking sequence هي عبارة عن تتابعات وراثية من النيوكليتيدات تتسبب في العقم الذكرى.

الجينات النباتية التركيبية والمتخصصة في تحفيز تكوين الأزهار المذكرة

تم إجراء هذا النوع من التركيبات الوراثية لأول مرة في عام ١٩٩٠ وهو يتضمن سلسلة عمل للجينات التنظيمية نتيجة عملها النهائى هو إنتاج بروتين يحدث خلل في تكوين حبوب اللقاح، هذا البروتين محدث الخلل يكون متخصص في الأجزاء المذكرة للنبات في أن يعمل ضد تيار Upstream تخصص المحفز Promoter والدور الذي يقوم به في الأزهار المذكرة في النبات. حيث يتم وضع المحفز المتخصص في الأجزاء المذكرة تحت تحكم التتابعات التنظيمية المسماه بالـ Operator والتي تصبح مقفلة بواسطة Repressor protein الذي يتخصص في الإرتباط بها. ويتم إنتاج Repressor protein بواسطة مادة كيماوية خاصة تضاف خارجيا ويتم عمل هذه التركيبات الوراثية على النحو التالى :

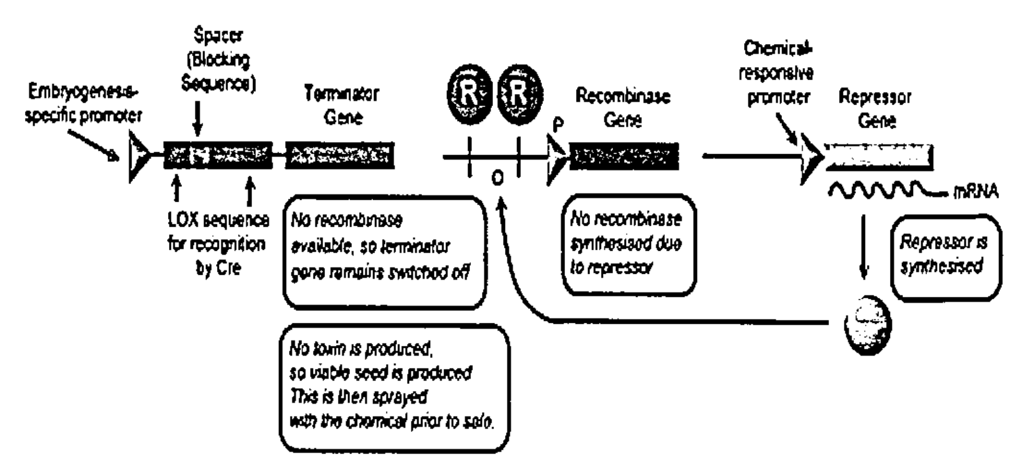
١- إستجابة المحفز P (I) لوجود أو عدم وجود محث كيماوى خارجي والذي يرتبط بالجين الكابت Gene repress لإنتاج البروتين الكابت Repressor protein مما يحدث تثبيط لجين Promoter وهو ما يسمى P (I) – Repress.

٢- إستجابة Operator (Op) للبروتين الكابت ترتبط بمحفز المتخصص الذكرى Male specific promoter p (m) والذي يرتبط بالتحول في إحداث الخلل من خلال قيام الجين بإنتاج البروتين محدث الخلل والذي يقوم بقتل حبوب اللقاح op – p (m) – disrupt. ويعمل هذا النظام بإختصار كالتالى:

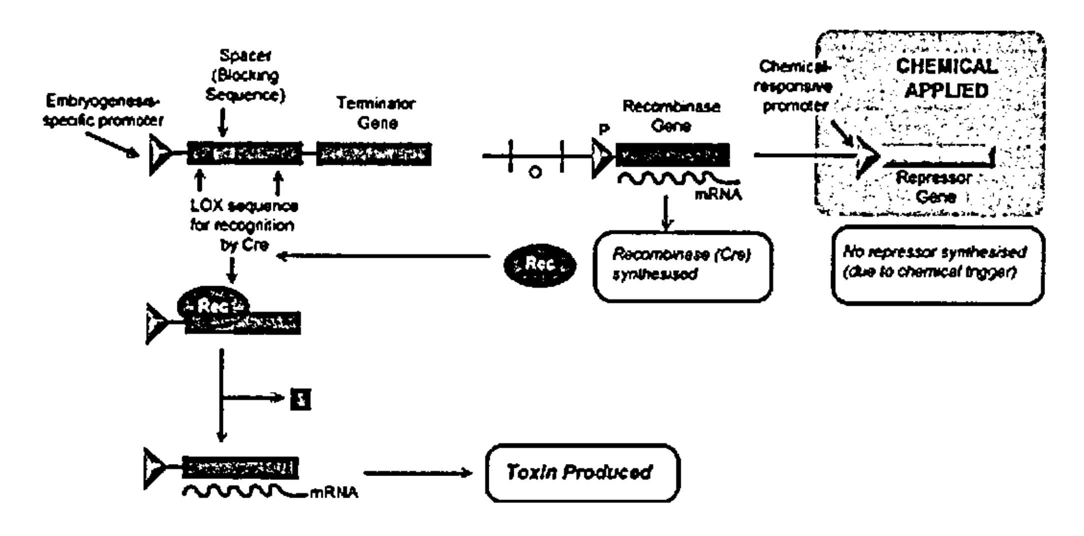
- في غياب المحفز الكيماوى فإن الجين المنتج للبروتين الكابت repressor لا يحدث له تعبير وظيفى ولذا فإن البروتين محدث الخلل Disrupter protein

سوف يحدث له تعبير وظيفى مسببا العقم الذكرى. وهذه الطريقة مشابهة لتلك التي قامت بتطبيقها وزارة الزراعة الأمريكية ولكنها لا تشمل كيفية عمل Recombinase. ولذا فإن الشركات التي تقوم بإنتاج البذور تعمل على إضافة محفز كيماوى خارجى لمنتجاتها من البذور للمحافظة على خصوبتها وبذلك يمكن لهذه الشركات التحكم في إنتاج بذور خصبة (شكل رقم ٨٦، ٨٨).

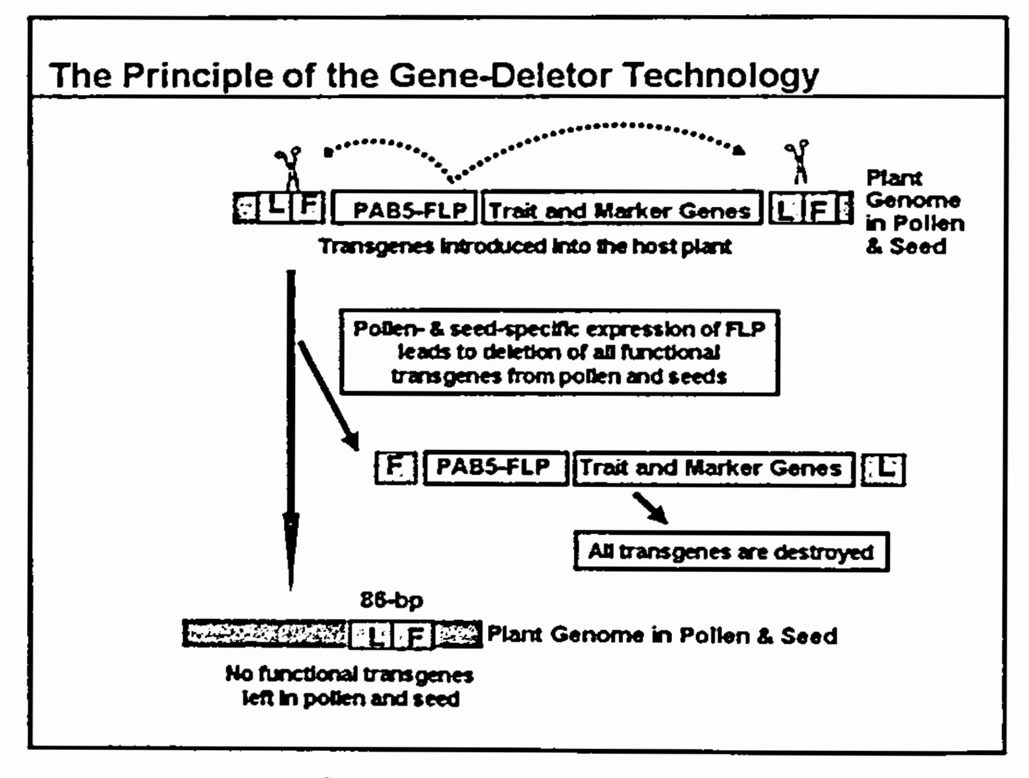
- عندما يكون المحث الكيماوى Chemical inducer موجود فإن سلسلة الجينات التالية تقوم بالعمل على النحو التالى External chemical inducer → repressor → operator → no expression of disrupter protein (شكل رقم ٨٧، ٨٨).



شكل رقم ٨٦. في غياب المحفز الكيميائي ينتج بروتين repressor الذي يوقف النظام عن العمل ويترتب عليه غياب إنزيم الريكمبينيز وبالتالي يظل جين Terminator gene متوقفا عن العمل وبالتالي لن تنتج المادة البروتينية السامة وحينئذ تنتج بذور حية.



شكل رقم ٨٧. تكنولوجيا نظام الحماية كما هو مطبق في الهجن. وفيه يقوم Late Embryogenesis Abundant (LEA) promoter بتنظيم تعبير LOX sequence (الذي يحتوى على تتابع التعرف Cre) المتبوع بجين إنتاج بروتين التعطيل الريبوسومي "terminator" gene , وتحت سيطرة Late Embryogenesis Abundant promoter يقوم جين Cre Recombinase gene بإنتاج إنزيم Cre Recombinase. يتعرف إنزيم Cre Recombinase على تتابع القفل المعروف بالـ Cre blocking sequence في تتابع LOX sequence ويقوم بقص LOX sequence من الجينوم، وهذا يضع بروتين التعطيل الريبوسومى Ribosomal Inactivating Protein تحت التحكم المباشر للـ Late Embryogenesis Abundant promoter. أثناء نهاية عملية تكوين الجنين يتم التعبير الجيني لجين "Terminator gene" منتجا بروتين التعطيل الريبوسومى، مما يؤدي إلى قتل الأجنة leading to the abortion of all embryos.



شكل رقم ٨٨. أساسيات عمل جينات قتل أجنة البذور.

إذن تعود Terminator technology إلى إحداث تحور وراثي بالنباتات لتصبح بذورها عقيمة عند الحصاد ولذا يطلق عليها Use Restriction Technology أو GURTS، وهي تقنية الغرض منها منع المزارعين من تخزين البذور لزراعتها في العام التالي، وقد تم تطوير هذه التكنولوجيا بواسطة شركات الكيماويات وشركات البذور الزراعية وحكومة الولايات المتحدة الأمريكية. حتى الآن Terminator technology لم تجرب بشكل تجاري أو على مستوى الحقل، ولكن تجري عليها التجارب الآن في الصوب الزجاجية في الولايات المتحدة الأمريكية. تستخدم هذه التكنولوجيا بواسطة الأمم المتحدة والعلماء، وهي تكنولوجيا مصممة للعمل بميكانيكية المفتاح سواء بقفل أو بفتح النظام الجيني باستخدام محث كيماوي خارجي external inducers like chemicals أو بوسيلة حث طبيعية مثل الصدمة الحرارية heat shock. يوجد نوعين من تكنولوجيا GURTs تعتمد على نفس الميكانيكية، النوع المعتمد على الصنف

variety-related or V-GURTs، النوع المعتمد على الصفة trait-related or T-GURTs. النوع المعتمد على الصنف وهو يتحكم في العملية الإنتاجية reproductive processes لإنتاج بذور عقيمة، وهذا يؤثر على حيوية كل الصنف. أما النوع المعتمد على الصفة فهو يتحكم في استعمال الصفات مثل المقاومة للحشرات، تحمل الإجهادات أو إنتاج العناصر. القدرة على استخدام ميكانيكية GURTs mechanism بفتح أو قفل النظام الجيني يمكننا نظريا من التحكم في حيوية البذور أكثر من الصفات.

ففي ٣ مارس من عام ١٩٩٨ خرجت إلي البيئة براءة الاختراع المعنونة بالعنوان التالي: Control of plant gene expression, dubbed as terminator technology

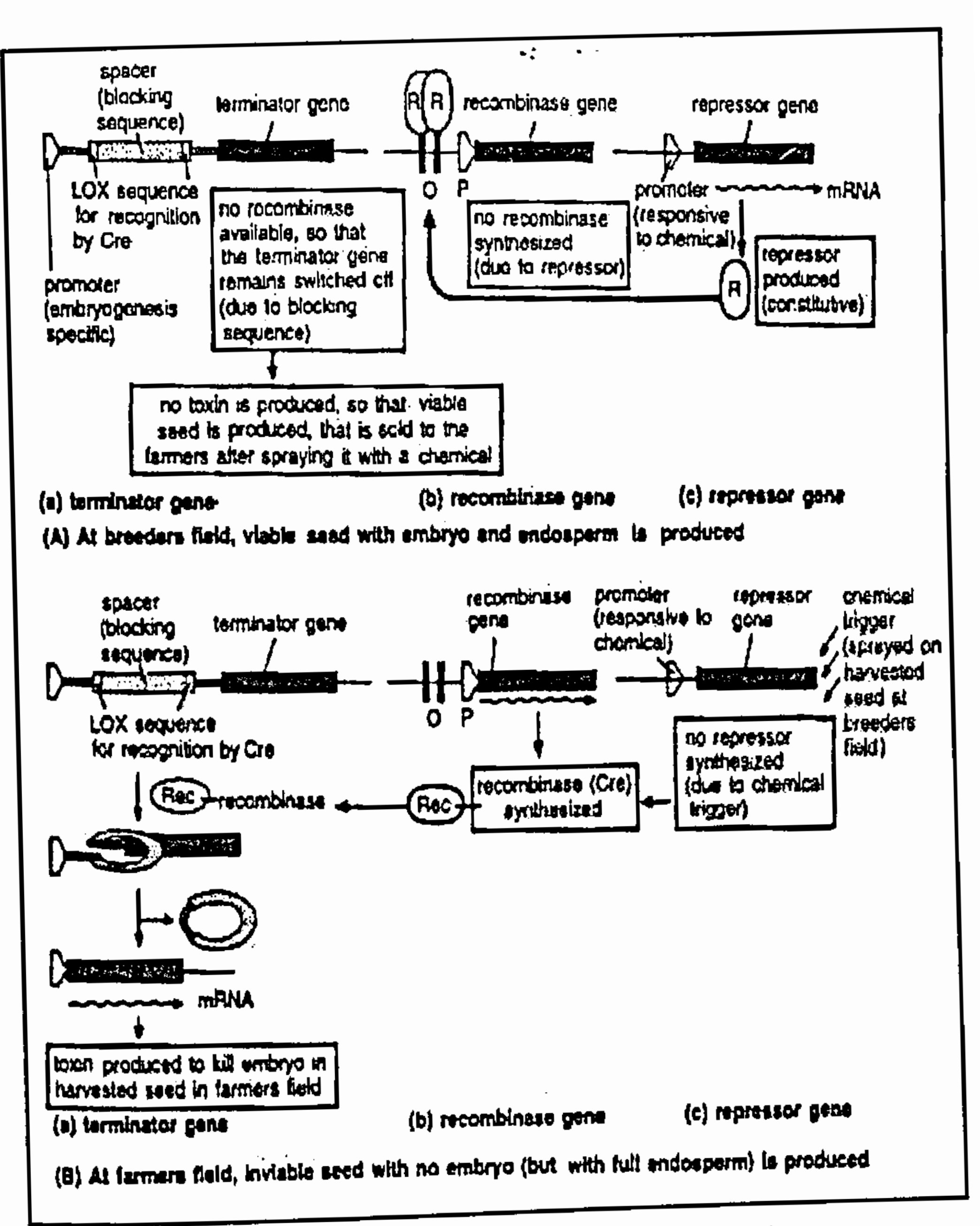
والتي تم اعتمادها في الولايات المتحدة الأمريكية بالتعاون مع شركة Delta & Pine Land Company ووزارة الزراعة الأمريكية، وقد ادعت تلك البراءة بأن النظام الوراثي الذي تم وصفه في براءة الاختراع يعمل جيدا مع نباتات الدخان والقطن، النظام في الدخان يمكن أن يكون قادر على العمل في عام واحد وفي القطن يكون النظام جاهز للعمل في خلال عامين، من المتوقع بالنسبة للمحصول التجاري الأول وهو القطن أن يعمل بهذه التكنولوجيا بحلول عام ٢٠٠٤. تعتمد terminator technology على الجين الذي ينتج مادة بروتينية سامة للنبات مما لا يسمح للبذور بالإنبات لإنتاج نسل الجيل التالي. أحد الجينات الموجودة في براءة الاختراع هذه هو جين بروتين عدم التنشيط الريبوسومى ribosomal inactivating protein (RIP) gene والذي إذا حدث له تعبير جيني فإنه لا يسمح بتخليق البروتين ليؤدى دوره. يوضع هذا الجين تحت تحكم LEA promoter permitting RIP للتعبير فقط أثناء المراحل المتأخرة من تكوين الجنين وهذا يؤثر فقط على تكوين جنين البذرة. هذا الجين (RIP gene) لن يحدث له تعبير وظيفي في الجيل الأول نظرا لأن تعبيره يكون متوقف خلال استخدام تتابع الفصل أو وقف النظام عن العمل spacer or a blocking sequence بين المحفز promoter والجين المميت lethal RIP gene. وعلى الجانب الأخر فإن الفاصل الجيني spacer يقع في تتابع قطع محدد placed specific excision sequences والذي يتم التعرف عليه بواسطة إنزيم recombinase enzyme (مصدر هذا الإنزيم هو

CRE/LOX system from a bacteriophage)، وظيفته هي قطع الفاصل أو تتابع القطع excise the spacer or the blocking sequence. الجين الثاني هو الجين المسئول عن إنتاج إنزيم recombinase وموقع هذا الجين يكون أمام promoter/operator ويكون متخصص للـ repressor الذي ينتجه الجين الثالث وهو جين repressor gene. العناصر الوراثية المذكورة تختلف في أنظمة إنتاج السلالات النقية والبذور الهجينة كما سيلي شرحه.

١- تكنولوجيا إنتاج بذور الأصناف النقية Technology for pure lines seed production

في النباتات ذاتية التلقيح حيث تستخدم الأصناف النقية في الزراعة فإن البروموتور promoter لجين recombinase gene يكون عبارة عن repressor متخصص والذي يستخدم بواسطة specific repressor protein الذي ينتجه الجين الثالث. يمكن وقف جين repressor gene باستخدام محفز كيميائي أو الصدمة الحرارية، يؤدى هذا التحفيز إلى توقف جين repressor gene عن العمل والسماح لجين recombinase gene بالبدء في العمل، وهذا يؤدى إلى إنتاج إنزيم recombinase enzyme. مما سيؤدى إلى قطع تتابع القفل أو تتابع الفصل (شكل رقم ٨٩) الذي يعمل على وقف عمل terminator gene.

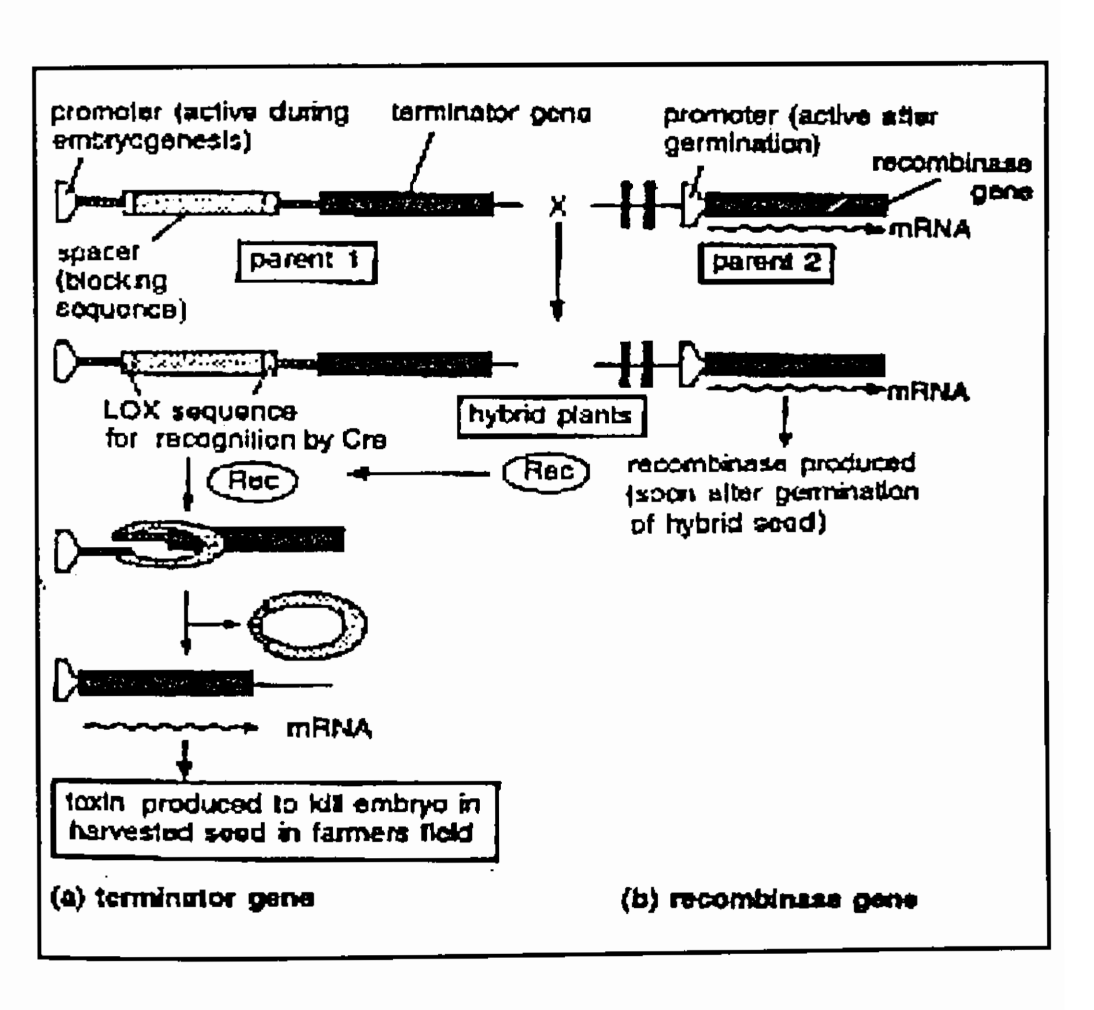
يؤدى قطع تتابع القفل excision of the blocking sequence بأن البروموتور promoter سيصبح مجاور للـ terminator gene، مما سيسمح للنظام الجيني بالعمل مما سيترتب عليه قتل أجنة البذور المتكونة kill the developing embryos. في عملية الإنتاج التجاري الحقيقي وبيع بذور الأصناف النقية المذكورة، فإن الإنتاج التجاري لبذور النباتات سينمو بواسطة المربي أو شركات إنتاج البذور بدون المعاملة الكيميائية. البذور التي تم حصادها من هذه النباتات سوف يتم معاملتها بالمادة الكيميائية قبل بيعها للمزارع. ولذلك فإن النباتات التي يزرعها المزارعين ستنتج فيها المادة السامة عند مرحلة تكوين الجنين مما سيؤدى إلى موت الأجنة وفشلها في التكوين. البذور الناتجة سوف تحمل الإندوسبرم وليس الجنين، ولذلك يمكن استخدامها أو بيعها كحبوب it can be used or sold as grain، ولكن لا يمكن استخدامها كبذور but cannot be used for sowing. التتراسيكلين هو واحد من المواد الكيميائية التي يمكن استخدامها في معاملة البذور قبل بيعها في السوق.



شكل رقم ٨٩. الأساس الوراثي لـ terminator technology الموجودة في إنتاج بذور الأصناف النقية pure line seed production في النباتات ذاتية التلقيح.

٢- تكنولوجيا إنتاج البذور الهجينة Technology for hybrid seed production

يستخدم في إستراتيجيات إنتاج البذور الهجينة جينان فقط هما terminator and recombinase، يستخدم أحدهم من أحد آباء الهجن وهنا لا يكون هناك حاجة إلى repressor gene. يحتوى أحد السلالات الأبوية على جين recombinase gene، والذي يصبح نشط فقط بعد الإنبات، والأب الأخر يحتوى على الجين المميت lethal (terminator) gene والذي يكون مفصولا عن البروموتور promoter الخاص به بواسطة فاصل أو تتابع قفل spacer (blocking sequence). نسل الهجن والذي تحميه تكنولوجيا إنتاج البذور الهجينة يشترى ويزرع بواسطة المزارع، والذي يحتوى على كلا عنصري النظام الجيني في كل خلية. يكون تعبير جين إنزيم القطع recombinase لاحقا بعد إنبات البذور، فيقطع تتابع القفل (الفاصل الوراثي) مما يؤدى بالـ promoter and lethal gene للعمل معا. منذ أن كان البروموتور promoter خاص بالجنين فإن الجين المميت لا يحدث له تعبير حتى يبدء تكوين البذور. وفي أثناء عملية تكوين البذور فإن الجين المميت يحدث له تعبير جيني أثناء المراحل المتأخرة من تكوين الجنين مما يؤدى إلى قتل جنين البذرة (شكل رقم ٩٠). البذور التي تم حصادها من الهجن النباتية للجيل الأول ستكون عادية في كل المراحل الضرورية. فيما عدا أنه لن يحدث لها إنبات إذا تمت زراعتها.



شكل رقم ٩٠. الأساس الوراثي لتكنولوجيا terminator technology في إنتاج البذور الهجينة في كل من النباتات ذاتية التلقيح وخلطية التلقيح self- pollinated and cross-pollinated crops.

استخدام تكنولوجيا Verminator كبديل للـ terminator

'Verminator', an alternative to 'terminator'

العمل الحديث جدا في هذه التكنولوجيا هو أن شركة Zeneca بالمملكة المتحدة وهي شركة تأسست بالمملكة المتحدة في يونيو من عام ١٩٩٣، ومتخصصة في أعمال الكيماويات الزراعية والصيدلية، أفادت أنها تريد براءة اختراع في أكثر من ٥٠ دولة لتحسين الجيرمبلازم النباتي. هذه التكنولوجيا ستمنع نمو النبات بدلا من قتل البذور. هذه التكنولوجيا ستعمل على استخدام جين من الأنسجة الدهنية للفأر، والذي سيمنع النمو الطبيعي للنبات، وذلك ما لم تكون عملية المنع معطلة بواسطة مادة كيميائية. يطلق على هذا التكنيك بالـ verminator، ويبدو أنه أوسع وأكثر مرونة عن تكنيك terminator'، ولذا فهو تكنيك مقصود به أداء نفس الغرض. حينئذ سوف يكون للمزارعين حرية الخيار لاستخدام الأصناف التجارية التي لا تمتلك أي نظام حماية، وهذا سيشجع مربي النبات من استثمار وتطوير التنويعات الجديدة من المحصول، أو استخدام النباتات المهندسة وراثية والتي بها توجد جينات الحماية.

تكنولوجيا العقم والتلوث الوراثي

Terminator Technology and Genetic Contamination

تصرح صناعة البيوتكنولوجي بشدة من أن تكنولوجيا عقم البذور تعرض وسائل منع التدفق الغير مرغوب للجينات من النباتات المعدلة وراثيا. المجادلة الصناعية هي أن تكنولوجيا عقم البذور تقدم فوائد الأمان الحيوي "Terminator offers "biosafety benefits. على أية حال فإن الحقيقة هي أن Terminator لن توقف التلوث بالنباتات المعدلة وراثيا would not stop GM contamination، ولكنها نفسها يمكن أن تشكل عدة مخاطر للأمان الحيوي. الهدف الصناعي هو القبول بأن هذه التكنولوجيا تصمم لحماية براءات الاختراع المتعلقة بالشركات مما سيعظم من أرباح الشركات بوقف المزارعين من تخزين البذور بعد الحصاد لزراعتها في العام التالي وإجبارهم على شراء البذور الجديدة في كل موسم. تم تطوير الـ Terminator technology بواسطة العديد

من شركات الكيماويات الزراعية وشركات إنتاج البذور العالمية والحكومة الأمريكية لمنع المزارعين من تخزين البذور لزراعتها في العام التالي وهي تلك التي تم تطويرها بواسطة صناعة البيوتكنولوجي.

التلوث الوراثي Genetic Contamination

في عديد من المناطق في العالم فإن التدفق الجيني gene flow سواء من خلال التلقيح الخلطى أو توزيع البذور من النباتات المهندسة وراثيا يتسبب في تلوث وراثي غير مرغوب causing unwanted genetic contamination حتى في المراكز الجنوبية للتوزيع الوراثي. التلوث الوراثي بالنباتات المعدلة وراثية GM contamination هو نوع جديد من التلوث الصناعي للتقنية الحيوية والذي يتعلق بتكاثر وحياة الكائنات الحية. لا يمكن السيطرة على التلوث الوراثي حيث يزداد هذا التلوث مع الوقت. الشركات قلقة بشكل متزايد بشأن المسئولية القانونية والعلاقات العامة الغير جيدة الناتجة عن الانتشار الغير مرغوب للمادة الوراثية من النباتات المعدلة وراثيا وتلوث الرصيد التجاري والأصناف البلدية بالبذور المعدلة وراثيا. إن حقائق هذا التلوث الوراثي تهدد بوقف الموافقة على النباتات الجديدة المعدلة وراثيا التي هي مربحة فعلا للشركات، ويتضمن ذلك المحاصيل الصيدلية pharma crops (هي النباتات المعدلة وراثيا لإنتاج مركبات صيدلية pharmaceutical compounds) والأشجار المعدلة وراثيا.

إن صناعة التقنية الحيوية تهدف إلي إقناع الجمهور بأن تلك التقنية يمكن أن تحل مشكلة التلوث الوراثي الذي تسببه النباتات المعدلة وراثيا GM contamination problem. وإنه لمن السخرية أن يتم الرد على المخاوف المتصاعدة حول التلوث الوراثي، حيث أن صناعة التقنية الحيوية تروج لتقنية Terminator technology بأنها أداة للأمان الحيوي، والتي تتطلب تعديل وراثي بشكل أخر وإدخال جينات محورة إضافية introduction of additional modified genes. قدمت الحجة بأن العقم المهندس وراثيا يقدم بناء ميزة الأمان إذا كان الجينات المحورة modified genes (سواء الجينات الصيدلية pharma genes، جينات المقاومة للحشائش

herbicide resistance genes أو Terminator genes) من النباتات المعدلة وراثيا بجينات عقم البذور GM Terminator crop يمكن أن تنتقل إلى النباتات ذات العلاقة من خلال التلقيح الخلطي فإن البذور الناتجة من هذا التلقيح سوف تكون عقيمة، ولن يحدث لها إنبات، مما يؤدى إلى عدم انتشار التلوث الوراثي. contamination would not spread. على أية حال فإن هذا السيناريو يفشل حتى في تصميمه لتقديم أي حماية ضد التلوث الوراثي بجينات النباتات المعدلة وراثيا transgene contamination للبذور المحصودة المستعملة كعلف أو كغذاء، منذ أن كانت التتابعات الوراثية ومن المحتمل البروتينات من الجينات المهندسة وراثيا engineered genes (بالنسبة لكل من جينات الصفة وجينات عقم البذور trait genes and Terminator genes) سوف تكون موجودة بعد التلقيح الخلطي، بصرف النظر عن عقم البذور المقصود.

المخاطر الكيموحيوية المتوقعة من تكنولوجيا إنتاج البذور المنتحرة

تتمثل هذه الخطورة في أن إنزيمات Recombinase والإنزيمات المشابهة ربما تكون أكثر خطورة لأنها تسبب تراكيب وراثية جديدة في مواقع غير متخصصة مما يتسبب في تكوين تراكيب وراثية متسلقة وهو ما يسمى Terminator recombinase does scramble genomes، وبذلك فالجينات المميتة والمسببة لموت الأجنة في البذور وكذلك الجينات المتعلقة بها تعتبر ضارة بالخلايا بما في ذلك خلايا الثدييات، فبعض هذه الجينات الضارة يمكن أن تنتشر من خلال حبوب اللقاح محدثة عقم ذكرى في النباتات نتيجة لهذه التراكيب الجينية وبالضرورة قد تسبب عقم أمى في النباتات. فعملية انتشار الجينات وكذلك التراكيب الوراثية في النباتات المحورة وراثيا بجينات معينة ليس بالضرورة أن يتم من خلال التلقيح المفتوح ولكن يمكن أن يتم عن طريق النقل الأفقى للجينات لأنواع غير قريبة من الأنواع التي تحتوى على هذه التراكيب الوراثية، وهذه العملية لا يمكن التحكم فيها بالتالى. فعدم ثبات هذه التراكيب المحورة وراثيا على العموم وما يتعلق بها وعلى الأخص التراكيب الوراثية الإنتحارية التي تودى بحياة الأجنة تزداد بسبب النقل الأفقى للجينات Horizontal gene

transfer وإستحداث التوافيق الوراثية. تعتبر عملية النقل الأفقى للجينات وإستحداث التوافيق الوراثية واحدة من الطرق الأساسية المتولدة عن الفيروسات والبكتيريا المسببة للأمراض والتي تعمل على نشر صفات المقاومة للمضادات الحيوية والعقاقير والتي بدورها تجعل الأمراض غير قابلة للعلاج. وعلى العموم فإن المخاطر الشديدة من تكنولوجيا تكوين البذور المنتحرة وراثيا في النباتات يجب أن تتوقف كما يجب التخلص من كل هذه المحاصيل التي تنهى حياتها بهذه الطريقة الشيطانية.

يمكن تلخيص المخاطر المحتملة من تطبيق تكنولوجيا الحماية فيما يلي :

١- حبوب اللقاح من هذه النباتات ربما تقتل بذور محاصيل أخري مجاورة، حيث يمكن أن تنتقل حبوب اللقاح من النباتات المحمية بهذه التكنولوجيا وتقوم بعملية الإخصاب لأزهار النباتات الغير محمية بها فتسبب موت غير متوقع لبذور النباتات الغير محمية بهذه التكنولوجيا. وقد أفادت وزارة الزراعة الأمريكية وشركة Delta and Pine Land Company العاملة في هذا المجال بأن الخطورة الناتجة عن انتقال حبوب اللقاح وإخصابها لأزهار نباتات في حقول مجاورة ستكون منخفضة، وذلك نظرا لأن تكنولوجيا **Technology Protection System** قصدت محاصيل يتم فيها التلقيح الذاتي بنسبة عالية جدا highly self-pollinating crops، ولذلك فإن تلقيح أزهار في حقول مجاورة غير محتمل الحدوث.

٢- ربما تقتل حبوب لقاح النباتات المحمية بهذه التكنولوجيا بذور النباتات البرية المجاورة، بينما يمكن أن ننظر إلى ذلك كمنفعة في منع انتشار الصفات المعدلة وراثيا transgenic traits إلى العشائر البرية، وربما يكون لها تأثير سلبي على قدرة العشائر البرية على المحافظة على نفسها.

٣- ربما يعاني صغار المزارعين من مخاطر اقتصادية: صغار المزارعين الذين كانوا يعتمدوا على مقدرتهم في تخزين وزراعة البذور من عام لعام ربما يصابوا بالأذى بسبب أنهم سيقومون بزراعة بذور جديدة كل عام. عدة منظمات ستنزعج بنتائج هذه التكنولوجيا خصوصا في الدول النامية، والتي فيها يكون تخزين البذور من عام لعام أكثر شيوعا مقارنة بالولايات المتحدة الأمريكية. المزارعون الفقراء سيكونون

قلقين بصفة خاصة في أسواق البذور التي تسيطر عليها شركات البذور الدولية التي تقوم ببيع بذور عقيمة sterile seeds.

٤- ربما تكون الطريقة المستخدمة لقتل البذور ضارة بكائنات أخري: يعتبر المثبط الريبوسومى ribosome inhibitor عامل مفضل preferred agent لقتل البذور لأنه غير قاتل للإنسان الذي يأكل هذه البذور، ربما ترغب الحكومات المنظمة وشركات البذور في التأثير المحتمل على الكائنات الآكلة للبذور من الطيور والحشرات والكائنات الدقيقة.

٥- صفات هذه التكنولوجيا **Trait-specific Genetic Use Restriction Technology** المعروفة بالـ T-Gurt traits لن يحدث لها تنشيط في العشائر البرية. إذا حدث فجأة انتقال لحبوب لقاح من نباتات T-Gurt pollen معدلة وراثيا بهذه التكنولوجيا وقامت بإخصاب أزهار نباتات برية قريبة، فالصفات المحكومة بتكنولوجيا T-Gurt system لن يحدث لها تنشيط في البذور البرية لأن المادة الكيميائية غير موجودة في البيئة الطبيعية. فالـ DNA للصفات الجديدة ربما يحدث له انتقال للنباتات البرية، ولكن الصفات لا يحدث لها تعبير جيني.

٦- قدرة صغار المزارعين على إعادة زراعة البذور من عام لأخر، فبالرغم من أنهم لم يكسبوا ميزة منافع الصفات المهندسة وراثيا ما لم يشتروا المادة الكيميائية كل عام، حينئذ سيكون لصغار المزارعين حرية الاختيار لتبنى ممارسات إعادة الزراعة التقليدية traditional replanting practices من عدمه.

٧- المعاملة بالمادة الكيميائية سيكون لها تأثير سلبي على البيئة: المادة الكيميائية المستخدمة في معاملة النباتات كل عام يجب أن لا يكون لها تتابعات سلبية على البيئة. مطوري هذه التكنولوجيا والسلطات الحكومية المنظمة ربما لا يعتبروا البيئة آمنة عندما يصمموا ويوافقوا على زراعات نباتات الـ T-Gurt.

تكنولوجيا قتل أجنة البذور لن توقف التلوث الناتج عن النباتات المعدلة وراثيا

Terminator will not stop GM contamination

عملت شركة إنتاج البذور الأمريكية Delta & Pine Land التي تجري تجارب الصوب الزجاجية على النباتات التي تحمل تكنولوجيا قتل أجنة البذور Terminator plants علي كسب إدعاءات لمنتجاتها بأن تكنولوجيا Terminator تعطى ميزة الأمان الحيوي التي تمنع حتى من الإمكانية البعيدة لحركة الجينات المهندسة وراثيا. لا توجد حتى الآن بيانات علمية متاحة لتعزيز هذا الإدعاء الشامل ولا توجد حتى أي بيانات من تجارب الصوب الزجاجية. حتى تكون تكنولوجيا Terminator أداة آمنة لمنع الإمكانية البعيدة لحركة الجينات المنقولة بالهندسة الوراثية transgene movement يجب أن تعرض ١٠٠٪ عقم. يجب أن تكون كل بذرة من Terminator seed عقيمة في الجيل التالي. وهذا يدل على صفر تحمل لجنى الفشل الأقل، وبمعنى أخر فإن Terminator technology سوف تحتاج لأن تكون فعالة بنسبة ١٠٠٪ حتى يمكن اعتبارها خيار محتمل لوقف التلوث الناتج عن التدفق الجيني to stop contamination via gene flow. العلماء الذين درسوا أنظمة العقم الوراثي للبذور يعتقدوا بأن Terminator لن تكون فعالة بنسبة ١٠٠٪ أو ستكون موثقة كميكانيكية تلوث جيني لأنها سوف لا تظهر ١٠٠٪ عقم في البذور. لتخليق بذور عقيمة فإن التقنية تعتمد على كل التراكيب حتى تعمل بكفاءة على مستوى أجيال تربية البذور over generations of seed breeding. تعتمد تقنية Terminator على عدد من الخطوات والميكانيكيات لتكون فعالة ولتتفاعل بنجاح. فرص الفشل في هذه التقنية تكون مرتفعة وستزيد مع كل مكون يدخل في النظام الجيني الذي يعمل في هذه التقنية. كأي تقنية فإن Terminator ستكون فقط جيدة إذا كانت ضعيفة الارتباط weakest link. المكونات الفردية لتكنولوجيا Terminator تقدم فعالية أقل من ١٠٠٪، عمل توافيق لهذه المكونات في كائن واحد سيقلل من هذه النسبة. على سبيل المثال إذا كان يوجد ٤ مكونات تعطى ٩٥٪ فعالية، مجموع أدائهم سيقلل من الكفاءة إلي ٨١٪. يوجد عدد من الأحداث البيولوجية المعروفة التي يمكن أن تتداخل مع أي

واحد من المكونات العديدة لتكنولوجيا عقم البذور، وهذا يجعل هذه التقنية المعقدة عاجزة عن إنجاز دور الأمان الحيوي. ترقية صناعة تقنية Terminator كتكنولوجيا لمنع التدفق الجيني ترى أن التلوث الجيني يعد مشكلة. العديد من الشركات هي المسئولة عن التلوث الراجع للنباتات المهندسة وراثيا التي تضر الآن بالمجتمع الذي يقبلها كتقنية عديمة الثقة لمحاولة تثبيت مشكلة التلوث الناتج عنها. في الحقيقة، تقنية Terminator ستزيد من مستوى وجدية التلوث بالنباتات المعدلة وراثيا. إذا سمحت الحكومات باستعمال Terminator technology كمحاولة لوقف التلوث الوراثي، فإنها يمكن أن تعجل من تطويرها ومن التجارب الحقلية للنباتات الجديدة المعدلة وراثيا التي تدفع بأخطار إضافية جديدة للصحة الإنسانية والبيئة. على سبيل المثال النباتات المحورة وراثيا لإنتاج البلاستيك والكيماويات الصناعية الأخرى وكذلك الفاكسينات والمواد الصيدلية (pharma crops). الاختبار الحقلي لهذه النباتات يكون جدلي بسبب أنه من المستحيل السيطرة عليها لاحتواء الاختبار على نباتات معدلة وراثية مفتوحة التلقيح في الهواء الطلق.

حذر العلماء من أن النباتات التي تستخدم في الغذاء والعلف لا يجب أن يتم تعديلها وراثيا لتطوير النباتات الصيدلية بسبب التلوث الغير مقصود للإمدادات الغذائية والذي سيكون حتمي عمليا. التجارب على الأشجار المعدلة وراثيا لها إمكانية هائلة في التدفق الجيني، لأن الأشجار كائنات حية كبيرة لها فترة حياة طويلة البقاء وتنتج حبوب لقاح وبذور تسافر لمسافات طويلة. إذا كانت Terminator مقبولة تحت غطاء الأمان الحيوي فإنه سوف تكون لها نتائج مدمرة للمزارعين وعلى أمن وسلامة الغذاء. بصرف النظر عن القدرة علي إنتاج بذور عقيمة فإن حركة حبوب اللقاح من Terminator crops سوف تستغرق مسافة وستؤدى إلى تلوث نباتات أخري قريبة (مفتوحة التلقيح) على الأقل في الجيل الأول. البذور التي تستخدم في الزراعة (أو الحبوب التي تستخدم في الغذاء) سوف تحتوى على جين الصفة الأساسية (مثل جين المقاومة للحشائش، الجين الدوائي pharma gene، Bt-endotoxin gene) بالإضافة إلى Terminator genes المقصود بها إحداث العقم في البذور. هذا التلوث الوراثي سوف يؤثر على النباتات المرتبطة وراثيا وكذلك علي الأنواع البرية القريبة منها وراثيا.

تكنولوجيا Terminator سوف يكون لها تأثيرات عديدة على الأمن الغذائي وسيادة الغذاء food sovereignty للمزارعين والمجتمع. فالمزارعين الذين يقومون بتخزين البذور لزراعتها في العام التالي وزراعاتهم مفتوحة التلقيح التي يتم تلقيحها خلطيا بواسطة Terminator plants النامية في المنطقة، يمكن أن تؤدي بأن نسبة من البذور الناتجة لن يحدث لها إنبات. هذه النسبة يمكن أن تترجم إلى انخفاض معنوي في المحصول الناتج. المزارعين لن يكونوا قادرين على تحديد البذور العقيمة Terminator seeds حتى إعادة زراعتها من الحصاد الأول واكتشاف النتائج، ويجدوا حينئذ أن البذور لا يحدث لها إنبات. فالناس الذين يعتمدوا على المساعدات الغذائية سوف يواجهون مخاطر نقص المحصول المدمرة جدا إذا استمروا يعتمدون على المساعدات الغذائية التي تحتوى على جينات العقم Terminator genes في تواصل الأجيال النباتية. المزارعون الذين وجدوا بذورهم ملوثة بجينات العقم هذه من الحقول القريبة يمكن أن يفقدوا الثقة قي مخزونهم من البذور. إذا استمر هذا التلوث فإن المزارعين يمكن أن يفقدوا أصنافهم المحلية وسيجبرهم ذلك على ترك بذور نباتاتهم المحلية المتحملة للظروف المحلية والتي تلبي احتياجاتهم. فالخسارة في التنوع المحلي والهبوط التقليدي في تربية البذور سيهدد هذه الممارسة ويحتفظ بالمعرفة التقليدية والمحلية. إذا استمرت الشركات في استعمال تكنولوجيا Terminator كأدوات أمان حيوي تجريبي لمحاولة وقف انتشار الجينات من النباتات المعدلة وراثية عالية الخطورة high risk GM crops مثل النباتات الصيدلية، وفشلوا، فإن المزارعين في المنطقة الذين يخزنوا البذور يمكن أن لا يكون عندهم معرفة مسبقة بإنتاج غذاء ملوث بجينات من نباتات تنتج مواد صيدلية والغير موصي باستخدامها للاستهلاك الإنساني وتسبب مخاطر للصحة والأمان الحيوي. تصمم Terminator لتعظيم الأرباح الصناعية، ولكن لا توقف التلوث الوراثي. بينما تحتاج Terminator لأن تكون فعالة بنسبة ١٠٠٪ لمنع التلوث الحادث عن التدفق الجيني، فإن الكفاءة المنخفضة لحوالي ٨٠٪ عقم في البذور ما بعد الحصاد ستكون كافية لردع المزارعين من تخزين البذور لإعادة زراعتها في الموسم التالي وستجبرهم على شراء البذور من المحلات التجارية. بالرغم من ذلك فإن ٨٠٪ كفاءة ستفتح الباب لعدم السيطرة وهروب الجينات المهندسة وراثيا والتي تشمل كل من GM trait genes and Terminator genes.

والخلاصة هي أنه من الجدير بالذكر أن ترفض تقنية Terminator كوسيلة أمان حيوي. لأن Terminator لن توقف التلوث الوراثي ولكن هذه التكنولوجيا نفسها ستقوم بتصدير مخاطر إضافية إلي الأمان الحيوي. وستشمل خطورة هذه التكنولوجيا الناس الذين يعتمدوا على المساعدات الغذائية والذين سيواجهون مخاطر نقص المحصول المدمرة جدا إذا استمروا يعتمدون على المساعدات الغذائية التي تحتوى على جينات العقم Terminator genes في تواصل الأجيال النباتية. إذا استمر هذا التلوث فإن المزارعين يمكن أن يفقدوا أصنافهم المحلية وسيجبرهم ذلك على ترك بذور نباتاتهم المحلية المتحملة للظروف المحلية والتي تلبي احتياجاتهم.

المراجع والمصادر العلمية

1- AFFA , 2001. “Plant Breeders Rights: International Union for the Protection of New Varieties of Plants”, Commonwealth Department of Agriculture, Fisheries & Forestry Australia website; last updated 1.5.2001.

2- Agrawal, R. L. , 1998. *Fundamentals of Plant Breeding and Hybrid Seed Production*, Science Publishers, Enfield, New Hampshire, USA.

3- Alan McCunn & Stephen Smith & William S. Niebur, 2005. "Welfare Impacts of Intellectual Property Protection in the Seed Industry," American Journal of Agricultural Economics, Agricultural and Applied Economics Association, vol. 87(4), pages 951-968.

4- Anderson, L. 2000. *Genetic Engineering, Food & Our Environment: A Brief Guide, Australia & New Zealand Edition*, Scribe Publications, Carlton, Victoria, Australia.

5- Bridges, I.G., Bright, S.W.J., Greenland, A.J., Schuch, W.W. , 1998. “Plant Gene Construct Comprising Male Flower Specific Promoters”, United States Patent Number 5,808,034, United States Patent & Trademark Office website; lat updated 15.9.1998.

6- Broer I , 1996. Stress inactivation of foreign genes in transgenic plants. Field Crops Research 45 (1-3): 19-25.

7- Broer I , 1996. Stress inactivation of foreign genes in transgenic plants. Field Crops Research 45(1-3): 19-25.

8- C. S. Srinivasan & Colin Thirtle, 2000. "Understanding the emergence of terminator technologies," Journal of International Development, John Wiley & Sons, Ltd., vol. 12(8), pages 1147-1158.

9- Center for Food Safety. “Genetically Engineered Crops.” Center for Food Safety. Accessed October 24, 2010. Last modified 2011.

10- Center For Veterinary Medicine, US Food and Drug Administration. 2001. Update on livestock cloning. *CVM Update*, July 13, 2001.

11- Chunwongse J, Martin GB and Tanksley SD. 1993. Pre-germination genotype screening using PCR amplification of half-seeds. *Theoretical and Applied Genetics* 86: 694-698.

12- Crouch, M.L. 1998. How The Terminator Terminates, Occasional Paper, Edmonds Institute, Washington, University of Indiana, Department of Biology website, (Formerly at http://www.bio.indiana.edu/people/terminator.html)

13- Daniell, H. , 2002. Molecular strategies for gene containment in transgenic crops, *Nature Biotechnology* 20: 581–587.

14- Daniell H , 2002. Molecular strategies for gene containment in transgenic crops. Nature Biotechnology 20:581-586.

15- Daniell H 2002. Molecular strategies for gene containment in transgenic crops. Nature Biotechnology 20:581-586 – see also Research Errata, Nature Biotechnology 20:843.

16- De Veylder L, Beeckman T, van Montagu M and Inze D , 2000. Increased leakiness of the tetracycline-inducible Triple-Op promoter in dividing cells renders it unsuitable for high inducible levels of a dominant negative CDC2aAt gene. Journal of Experimental Botany 51(351):1647-1653.

17- De Veylder L, Beeckman T, van Montagu M and Inze D , 2000. Increased leakiness of the tetracycline-inducible Triple-Op promoter in dividing cells renders it unsuitable for high inducible levels of a dominant negative CDC2aAt gene. Journal of Experimental Botany 51(351):1647-1653.

18- Delta & Pine Land Company , 2001. "Protecting Technology & Encouraging Development", Delta & Pine Land Company website.

19- Diana M. Burton & H. Alan Love & Gokhan Ozertan & Curtis R. Taylor, 2005. "Property Rights Protection of Biotechnology Innovations," Journal of Economics & Management Strategy, Wiley Blackwell, vol. 14(4), pages 779 – 812 , December.

20- Dona, Artemis, and Ioannis S. Arvanitoyannis. "Health Risks of Genetically Modified Foods." *Critical Review in Food Science and Nutrition* 49, no. 2 (February 2009): 164-175. Accessed October 24, 2010.

21- EDF , 1999. "U.S. Government Trying to Market 'Terminator' Seeds", Ecoglobe News, Ecology Discovery Foundation of New Zealand website.

22- FE , 2001. "USDA Approves 'Terminator' Technology Despite Opposition", Indian Financial Express website; last updated 11.8.2001.

23- Frienberg, B., *Seed and Crop Digest*, May/June, 1998.

24- Gillis J. 2002. Cloned cows' milk normal, data show: Finding could speed commercial use. *Washington Post*, Friday, September 27, 2002, page E3.

25- Goeschl, T. & Swanson, T., 2003. "The development impact of genetic use restriction technologies: a forecast based on the hybrid crop experienee," Open Access publications from University College London http://discovery.ucl.ac.u, University College London.

26- Goeschl, T. and Swanson, T. 2003. The development impact of genetic use restriction technologies: a forecast based on the hybrid crop experience. *Environment and Development Economics*. 8: 149 – 165.

27- Goswami, H.K. 1999. Terminator Seeds Will Result in Genetic Pollution, *Current Science* (India: Online Edition) 76 (6): 717.

28- Goeschl, Timo & Swanson, Timothy, 2003. "The development impact of genetic use restriction technologies: a forecast based on the hybrid crop experience," Environment and Development Economics, Cambridge University Press, vol. 8(01), pages 149-165, February.

29- Gowda, M.J., Suresh, A. & Prathapan, K.D. , 1999. Transgenics, Terminators & Suppressors, *Current Science* (India: Online Edition) 76 (4): 466.

30- Gupta, P.K. 1998. The Terminator Technology for Seed Production and Protection: Why and How?, *Current Science* (India: Online Edition) 75 (12): 1319-22.

31- Haliweil, B. 2000. Monsanto Drops the Terminator, *World Watch* 13 (1): 8.

32- Hills, M.J., Hall, M., Arnison, P.G. & Good, A.G. , 2007. Genetic Use Restriction Technologies (GURTs): strategies to impede transgene movement, *Trends in Plant Science* 12 (4): 177-183.

33- Humpherys DK, *et al.* 2002. Abnormal gene expression in cloned mice derived from embryonic stem cell and cumulus cell nuclei. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 99: 12889-12894.

34- James, C., ISAAA Briefs No. 5. ISAAA, Ithaca, NY, 1997, p. 31.

35- Kang HW, Cho YG, Yoon UH, and Eun MY. 1998. A rapid DNA extraction method for RFLP and PCR analysis from a single dry seed. *Plant Molecular Biology Reporter* 16: 1-9.

36- Ketkar, R., *Indian J. Plant Genet. Resources*, 1998, 11, 123–126.

37- Klein, T.M., Fromm, M.E., Weissinger, A., Tomes, D., Schaaf, S., Sleeten, M. & Sanford, J.C. , 1988. "Transfer of foreign genes into intact maize cells with high-velocity microprojectiles." *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* Vol. 85, pp. 4305-4309.

38- Lehmenn, V., Biotechnology and Development Monitor. No. 35, June 1998, pp. 6–8.

39- Lence, Sergio H. & Hayes, Dermot J. & McCunn, Alan & Smith, Stephen & Niebur, William S., 2005. "Welfare Impacts of Intellectual Property Protection in the Seed Industry," Staff General Research Papers 12434, Iowa State University, Department of Economics.

40- Lence, Sergio H. & Hayes, Dermot J., 2005. "Technology Fees Versus Gurts in the Presence of Spillovers: World Welfare Impacts," Staff General Research Papers 12417, Iowa State University, Department of Economics.

41- Lehmann, V. , 1998. Patent on Seed Sterility Threatens Seed Saving, *Biotechnology & Development Monitor* 37: 6 – 8.

42- Mellon, M. , 1998. "From The Editor's Desk: Dead Seeds", Union of Concerned Scientists USA website.

43- M. L. Crouch. 1998. How the terminator terminates: an explanation for the non – scientist of a remarkable patent for killing second generation seeds of crop plants. The Edmonds Institute , Edmonds , Wash. USA.

44- McCarthy PL, Hansen JL, Zemetra RS and Berger PH. 2002. Rapid identification of transformed wheat using a half-seed PCR assay. *BioTechniques* 32(3): 560-564.

45- Meza TJ et al. , 2001. The frequency of silencing in Arabidopsis thaliana varies highly between progeny of siblings and can be influenced by environmental factors. Transgenic Research 10: 53-67.

46- Meza TJ et al. , 2001. The frequency of silencing in Arabidopsis thaliana varies highly between progeny of siblings and can be influenced by environmental factors. Transgenic Research 10: 53-67.

47- Mittelsten Scheid O et al. , 1998. Release of epigenic gene silencing by trans-acting mutations in Arabidopsis. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 95:632-637.

48- Mittelsten Scheid O et al. , 1998. Release of epigenic gene silencing by trans-acting mutations in Arabidopsis. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 95:632-637.

49- Murray Fulton & Konstantinos Giannakas, 2004. "Inserting GM Products into the Food Chain: The Market and Welfare Effects of Different Labeling and Regulatory Regimes," American Journal of Agricultural Economics, Agricultural and Applied Economics Association, vol. 86(1), pages 42-60.

50- Mikkelsen, T.R., Anderson, B. & Jorgensen, R.B. , 1996. The Risk of Crop Transgene Spread, *Nature* 380 (6569): 31

51- Nielsen, K. & Boston, R.S. , 2001. Ribosomal Inactivating Proteins: A plant perspective, *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology* 52: 785-816.

52- Old, R.W. & Primrose, S.B. 1994. *Principles of Gene Manipulation: An Introduction to Genetic Engineering*, Fifth Edition, Blackwell Science, Oxford, United Kingdom.

53- Oliver, M.J., Quiseberry, J.E., Trolinder, N., Glover, L. & Keim, D.L. , 1998. "Control of Plant Gene Expression", US Patent Number 5,723,765, United States Patent & Trademarks Office.

54- Oliver, M.J. & Velten, J. (unpub.) *Development of a genetically based seed technology protection system*, in possession of the author and available from M.J. Oliver at USDA upon request.

55- Oliver *et al.*, *Control of Plant Gene Expression*, US Patent # 5,723,765, 3 March 1998.

56- Padidam M , 2003. Chemically regulated gene expression in plants. Current Opinion in Plant Biology 6:169-177

57- Padidam M , 2003. Chemically regulated gene expression in plants. Current Opinion in Plant Biology 6:169-177.

58- Radin, J.W. , 1999. The Technology Protection System: Revolutionary or evolutionary?, *Biotechnology and Development Monitor* 37: 24

59- Rakshit, S. , 1998. Terminator Technology: Science & Politics, *Current Science* (India: Online Edition) 75 (8): 747

60- Richards, A.J. , 1997. *Plant Breeding Systems*, Second Edition, Chapman & Hall, United Kingdom.

61- Riddihough G and Pennisi E , 2001. The Evolution of Epigenetics. Science Magazine 293(5532).

62- Scientifc American. “A Seedy Practice.” *Scientific American*, August 2009, 28.

63- Seed industry consolidation: Who own whom? *RAFI Communique*, July/August, 1998, pp. 1–4.

64- Shand, H. & Mooney, P. , 1998. Terminator Seeds Threaten an End to Farming, *Earth Island Journal* 13 (4) 30-32.

65- Srinivasan, C.S. & Thirtle, Colin, 2003. "Potential economic impacts of terminator technologies: policy implications for developing countries," Environment and Development Economics, Cambridge University Press, vol. 8(01), pages 187-205, February.

66- Srivastava V and Ow DW , 2003. Rare instances of Cre-mediated deletion product maintained in transgenic wheat. Plant Molecular Biology 52:661-668.

67- Stefan Ambec & Corinne Langinier & Stéphane Lemarié, 2008. "Incentives to Reduce Crop Trait Durability," American Journal of Agricultural Economics, Agricultural and Applied Economics Association, vol. 90(2), pages 379-391.

68- Tang W; Luo XY; Samuels V , 2004. Regulated gene expression with promoters responding to inducers. Plant Science 166(4):827-834.

69- Tang W; Luo XY; Samuels V , 2004. Regulated gene expression with promoters responding to inducers. Plant Science 166 (4):827 - 834.

70- Terminator trends – The silent spring of farmer’s rights, RAFI Occasional Papers June 1998, vol. 5, no. 1.

71- The terminator file: A chronology and collection of RAFI publications on the terminator technology, RAFI Occasional Papers August 1998, vol. 5, no. 3.

72- The terminator technology, RAFI Communiqué, March/April, 1998.

73- Timo Goeschl & Timothy Swanson, 2000. "Genctic use restriction technologies and the diffusion of yield gains to developing countries," Journal of International Development, John Wiley & Sons, Ltd., vol. 12(8), pages 1159-1178.

74- U.S. Department of Energy Genome Programs. "What are Genetically Modified (GM) Foods?" U.S. Department of Energy Genome Programs. Accessed October 24, 2010.

75- Union of Concerned Scientists. Biobit and Terminator Technology. The Gene exchange , Winter 1998. pp. 4 – 5.

76- Via a Freedom of information application to the US Army, RAFI recently received documentation from a military seminar titled, "Biotechnology Workshop 20/20" (May 29-30, 1996.□

77- Wacek, T., *IBS News Rep.*, August 1998, pp. 1 – 2.

مواقع إنترنت

http://www.iisc.ernet.in/currsci/dec25/articles15.htm

http://www.nature.com/nchembio/journal/v5/n2/fig_tab/nchembio0209-77_F1.html

http://www.google.com.eg/search?hl=ar&tbo=d&tbm=isch&source=univ&sa=X&ei=SjwRUZiaK43lswbf4oCoBQ&ved=0CDYQsAQ&biw=1280&bih=412&q=chemical%20structure%20of%20tetracycline%20Figure

http://en.wikipedia.org/wiki/Gene_expression

http://www.econexus.info/publication/v-gurts-terminator-technology

http://filebox.vt.edu/cals/cses/chagedor/terminator.html

السيرة التعريفية للكاتب

الاسم: أ. د. خليفة عبد المقصود زايد

- من مواليد: عام ١٩٦٠– جمهورية مصر العربية.
- تخرج من شعبة الوراثة بكلية الزراعة بجامعة الإسكندرية عام ١٩٨١.
- حاصل على درجة الدكتوراه في الوراثة (وراثة الأحياء الدقيقة) عام ١٩٩٠ من كلية الزراعة بجامعة المنصورة.
- تدرج في الوظائف الجامعية بكلية الزراعة بجامعة المنصورة من معيد إلى أستاذا للوراثة في عام ١٩٩٩.
- رئيس مجلس قسم الوراثة بكلية الزراعة – جامعة المنصورة – اعتبارا من الأول من أغسطس ٢٠٠٦م وحتى ٢٠٠٩/٧/٣١.
- رئيس مجلس قسم الوراثة بكلية الزراعة – جامعة المنصورة – لفترة ثانية اعتبارا من ٢٠٠٩/٨/١٧م وحتى ٢٠١٢/٨/١٦.
- شارك الكاتب بتقديم أبحاث ومحاضرات في العديد من المؤتمرات الدولية التابعة للجمعية المصرية للميكروبيولوجيا التطبيقية بالقاهرة وفي بعض الندوات والمؤتمرات الدولية بالمملكة العربية السعودية وبدولة قطر ودولة الكويت، ونشر العديد من أبحاثه في مؤتمرات ومجلات محلية وإقليمية ودولية متخصصة.
- أنجز العديد من رسائل الماجستير والدكتوراه في مجال التخصص ويشرف على العديد من رسائل الماجستير والدكتوراه في مجال وراثة الأحياء الدقيقة.
- شارك كمحكم في العديد من لجان المناقشة والحكم على رسائل الماجستير والدكتوراه في مجال الوراثة بعدد من الجامعات المصرية المختلفة.
- شارك كباحث رئيسي وكعضو بالفريق البحثي لبعض المشروعات البحثية التطبيقية المرتبطة بالتخصص في مجال البيئة والمتعلقة باستخدام الطرق الوراثية في تحسين كفاءة المعالجة البيولوجية للمخلفات الصناعية السائلة وفي تحسين كفاءة تثبيت الأزوت الجوى بواسطة سلالات بكتيرية محورة وراثيا.
- شارك في العديد من لجان الامتحانات التأهيلية لطلاب مرحلة الدكتوراه بكلية الزراعة – جامعة المنصورة وببعض الجامعات المصرية الأخرى.

- يقوم بتدريس العديد من مقررات الوراثة المختلفة وبيولوجيا الخلية ووراثة الكائنات الحية الدقيقة لطلاب مرحلتي البكالوريوس والدراسات العليا.
- قام بدور رئيسي في إعداد برنامج الماجستير المهني بكلية الزراعة – جامعة المنصورة – بعنوان: التميز الوراثي لمعلمي الأحياء في هندسة الجينات.
- شارك في تطوير لوائح كلية الزراعة – جامعة المنصورة بنظام الساعات المعتمدة لمرحلتي البكالوريوس (الصادرة بالقرار الوزاري رقم ١٤٨٥ بتاريخ ٢٠٠٩/٧/١) والدراسات العليا (الصادرة بالقرار الوزاري رقم ١٦٠٩ بتاريخ ٢٠١١/٧/١١).
- حاصل على جائزة جامعة المنصورة للتفوق العلمي في العلوم الزراعية والبيطرية بموافقة مجلس الجامعة في ٢٠٠٧/٦/٢٥م.
- منسق كلية الزراعة – جامعة المنصورة – بمركز تطوير الأداء الجامعي بالجامعة اعتبارا من ٢٠٠٨/١/١م وحتى ٢٠٠٩/١٢/٣١م، ومن ١/١/ ٢٠١٠م وحتى ١٢/٣١/ ٢٠١١م، ومن ١/١/ ٢٠١٢ وحتى ١٢/٣١/ ٢٠١٣م.
- عضو بلجنة إعداد برنامج للتعليم المفتوح بكلية الزراعة – جامعة المنصورة – بعنوان "النظم الحيوية الزراعية" بنظام الساعات المعتمدة، والذي صدر به القرار الوزاري في عام ٢٠١٢.
- عضو ببعض لجان التحكيم لتقييم الأبحاث المقدمة من بعض أعضاء هيئة التدريس بالجامعات المصرية للترقية لدرجتي أستاذ وأستاذ مساعد المنبثقة عن اللجنة العلمية للوراثة والميكروبيولوجي والكيمياء الزراعية التابعة للمجلس الأعلى للجامعات.
- حاصل على شهادة التميز في الأداء الأكاديمي ضمن القيادات الأكاديمية المتميزة بجامعة المنصورة بموافقة معالي السيد الأستاذ الدكتور / رئيس جامعة المنصورة – والتكريم في عيد العلم لجامعة المنصورة – للعام الجامعي ٢٠١٠/٢٠١١م.
- عضو بلجنة إعداد ميثاق مرجعي للممارسات المتميزة في مؤسسات التعليم العالي المشكلة بقرار مجلس كلية الزراعة – جامعة المنصورة – بتاريخ ٢٠١١/١/٢٢ م.





تواجه دول العالم الآن إنجازات التكنولوجيا الحيوية في مجال صناعة الدواء وإنتاج العقاقير والفاكسينات لمواجهة وسائل الإجرام البيولوجى ، فلقد تزايدت معدلات الحوادث وأيضا الجرائم التي أصبت تشكل قلقا متزايدا للمجتمعات البشرية كافة، وإزاء القلق المتزايد من زيادة تعداد السكان وكثرة وتنوع الجرائم تعالت الأصوات الدولية لمواجهة كشف تنوع الجرائم التي أصبحت مرتبطة بزيادة تعداد السكان والتنافس على وسائل الحياة المختلفة . فلكل جريمة وسائلها وأهدافها وأسبابها ونتائجها الواضحة على الأفراد والمجتمعات ، وجرائم السلوكيات البشرية الشاذة هي إحدى هذه الجرائم بل أخطرها في عصر إمتد فيه هذا الخطر لينال من أمن مختلف الدول والمجتمعات . وقد تم إعداد هذا الكتاب ليتناول الأسلحة البيولوجية التي تؤثر على أمن وحياة السكان والمجتمعات . فالأمن هو جزء رئيسي من مكونات الحياة ولا حياة بدون الأمن . فلقد عرفت البشرية السلوكيات البشرية الشاذة منذ فجر التاريخ كسلوك شاذ منحرف وخارج عن المألوف يشكل تهديدا لأمن الفرد والمجتمع ، ولكن الملاحظ على هذا السلوك هو إختلاف دوافعه تبعا لأهدافه، وكذلك تتطور وسائله مع تطور مظاهر العصر ومعطياته، ولم يجد هذا السلوك الشاذ مؤيدا غير فاعليه فالمواطن عندما يكون مطمئنا على نفسه وعرضه وماله وغذاؤه فإن هذا هو الأمن الحقيقي ، لأن شعور الإنسان بعدم الإطمئنان وبعدم الآمان هو في الحقيقة هدم لصفاء الحياة . فعدم الشعور بالأمن يجعل الإنسان يفقد بكل بساطة معنى الحياة ومشاعر السعادة والإستقرار، لذا يكون الأنسان هو محور وأساس الجهد الأمنى، حيث أن ظاهرة الفكر القائم على العنف يشكل خطرا حقيقيا يهدد إحساس الإنسان بالأمن ويسلب منه الحياة الكريمة الآمنة المستقرة . فلقد أصبحت أسلحة الإخلال بالأمن في متناول الناس سواء النارية منها أو الهوائية أو البيولوجية ، وإتسم بعض الأفراد بقلة الوعى البيئي وعدم إدراك معنى التدهور البيئي وما يترتب عليه من نتائج سلبية لا يدركون أنهم يتلاعبون بمقدرات الأجيال القادمة، لذلك كان لابد من الإهتمام بمستقبل البيئة والحياة الفطرية الآمنة لأنه من الصعوبة إصلاح التدهور البيئي وإعادة الحياة الفطرية المنقرضة .

UNIVERSITY
BOOK HOUSE



ISBN 978-6148000-00-3

